Machine Translated by Google



UDC 616.15

DOI: 10.58407/bht.1.25.5

Copyright (c) 2025 Maÿgorzata Gradziuk, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk
ÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ til Creative Commons Attribution 4.0 International License Dette værk er licenseret under en Creative Commons Navngivelse 4.0 International Licens.

**Maÿgorzata Gradziuk, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk**

# UDFORDRINGER OG MULIGHEDER VED AT SKABE KUNSTIG BLOD

Maÿgorzata Gradziuk, Halina Tkaczenko, Natalia Kurhaluk

UDFORDRINGER OG MULIGHEDER
I KUNSTIG BLOD

## ABSTRAKT

**Formål:** Formålet med denne artikel er at præsentere den nuværende status for forskning i kunstigt blod, dets potentielle kliniske anvendelser og fremtidige udviklingsretninger. Problemet med blodmangel i blodbanker og den stigende efterspørgsel efter transfusioner udgør en betydelig udfordring for moderne medicin. Derfor forsøger forskere verden over at udvikle effektive bloderstatninger, der kan fungere som iltbærere i kroppen og reducere afhængigheden af traditionelle donorer. Denne artikel diskuterer forskellige strategier til syntese af kunstigt blod under hensyntagen til fremskridt inden for bioteknologi, biomedicinsk teknik og nanoteknologi. Der lægges særlig vægt på forskning i hæmoglobinbærere og syntetiske erytrocytter.

**Metoder til udnyttelse af litteraturkilder:** For at opnå pålidelig og omfattende information om udviklingen af bloderstatninger blev der udført en gennemgang af den tilgængelige videnskabelige litteratur, herunder databaser som PubMed, Scopus, Web of Science og Google Scholar. De analyserede kilder omfattede videnskabelige artikler, rapporter om kliniske forsøg, systematiske oversigter og rapporter om den nyeste teknologi inden for biomedicinsk teknik. Denne artikel diskuterer forskellige typer af erstatninger for røde blodlegemer med fokus på hæmoglobin isoleret fra forskellige kilder (f.eks. rekombinant hæmoglobin, hvirvelløse hæmoglobin), syntetiske mikropartikler, der efterligner erytrocytter, og moderne iltbærere. Der blev lagt særlig vægt på resultaterne af kliniske forsøg, som giver information om sikkerhed, effekt og potentielle begrænsninger af disse løsninger.

**Videnskabelig innovation.** Denne artikel bidrager væsentligt til udviklingen af viden om kunstigt blod og præsenterer et omfattende overblik over dets potentiale og de udfordringer, der er forbundet med dets anvendelse i klinisk praksis. Nøglespørgsmål fremhæves, såsom effektiviteten af bloderstatninger sammenlignet med naturligt menneskeblod, deres biotilgængelighed, stabilitet og potentielle bivirkninger. Derudover lægges der vægt på produktionsomkostningerne og graden af accept af sådanne produkter fra lægeverdenen og patienterne. Artiklen peger også på behovet for yderligere forskning og udvikling af innovative teknologier, der kan bidrage til øget tilgængelighed og sikkerhed af kunstigt blod. Potentielle retninger for fremtidig forskning diskuteres også, såsom brugen af nanoteknologi, bioingeniørvidenskab og biomaterialer til at udvikle mere effektive og sikre bloderstatninger.

**Konklusioner.** Udviklingen af kunstige erstatninger for røde blodlegemer kan være et gennembrud inden for akutmedicin og i situationer, hvor traditionelle transfusioner er umulige eller vanskelige (f.eks. under slagmarksforhold, naturkatastrofer eller i områder med begrænset adgang til blod). Trods mange års forskning og teknologiske fremskridt står mange bloderstatninger over for udfordringer relateret til begrænset stabilitet, potentiel toksicitet og evnen til effektivt at transportere ilt. Eksisterende produkter, der har bestået kliniske forsøg, viser lovende egenskaber, men de er stadig langt fra fuldt ud at erstatte naturligt blod. Undersøgelsesresultaterne indikerer, at yderligere arbejde med at forbedre kunstigt blod bør fokusere på at forbedre sikkerheden, forlænge holdbarheden og optimere produktionsomkostningerne. Udsigterne på dette område er lovende, og fremtidige resultater kan revolutionere behandlingen af patienter, der kræver blodtransfusioner, og bidrage til forbedret adgang til sundhedspleje på verdensplan.

**Nøgleord:** kunstigt blod, bloderstatninger, kliniske anvendelser, hæmoglobinbærere, iltningsmidler terapeutiske, perfluorcarboner (PFC'er), hæmoglobinbaserede iltbærere

Machine Translated by Google



**ABSTRAKT**

**Formål:** Formålet med denne undersøgelse er at præsentere den nuværende status for forskning i kunstigt blod, dets potentielle kliniske anvendelser og fremtidige udviklingsretninger. Manglen på blod i blodbanker og den stigende efterspørgsel efter transfusioner er en stor udfordring for moderne medicin. Som følge heraf arbejder forskere verden over på at udvikle effektive bloderstatninger, der kan fungere som iltbærere i kroppen og reducere afhængigheden af traditionelle donorer. Denne undersøgelse diskuterer forskellige strategier til syntese af kunstigt blod under hensyntagen til fremskridt inden for bioteknologi, biomedicinsk teknik og nanoteknologi. Der lægges særlig vægt på forskning i hæmoglobinbærere og syntetiske erytrocytter.

**Materialer og metoder.** For at opnå pålidelig og omfattende information om udviklingen af bloderstatninger blev der udført en gennemgang af den tilgængelige videnskabelige litteratur, herunder databaser som PubMed, Scopus, Web of Science og Google Scholar. De analyserede kilder omfattede videnskabelige artikler, rapporter fra kliniske forsøg, systematiske oversigter og rapporter om den nyeste teknologi inden for biomedicinsk teknik. Undersøgelsen diskuterer forskellige typer af erstatninger for røde blodlegemer med fokus på hæmoglobin isoleret fra forskellige kilder (f.eks. rekombinant hæmoglobin, hvirvelløse hæmoglobin), syntetiske mikropartikler, der efterligner erytrocytter, og moderne iltbærere. Der er blevet lagt særlig vægt på resultaterne af kliniske forsøg, der giver information om sikkerhed, effekt og potentielle begrænsninger af disse løsninger.

**Videnskabelig nyhed.** Denne artikel yder et væsentligt bidrag til viden om kunstigt blod ved at give et omfattende overblik over dets potentiale og de udfordringer, der er forbundet med dets kliniske anvendelse. Nøglespørgsmål som effektiviteten af bloderstatninger sammenlignet med naturligt menneskeblod, deres biotilgængelighed, stabilitet og potentielle bivirkninger fremhæves. Den ser også på produktionsomkostninger og accepten af sådanne produkter af det medicinske samfund og patienter. Undersøgelsen fremhæver også behovet for yderligere forskning og udvikling af innovative teknologier, der kan forbedre tilgængeligheden og sikkerheden af kunstigt blod. Potentielle fremtidige forskningsretninger diskuteres, herunder brugen af nanoteknologi, bioingeniørvidenskab og biomaterialer til at udvikle mere effektive og sikrere bloderstatninger.

**Konklusioner.** Udviklingen af kunstige erstatninger for røde blodlegemer kan være et gennembrud inden for akutmedicin og i situationer, hvor traditionelle transfusioner er umulige eller vanskelige at udføre (f.eks. i kampsituationer, naturkatastrofer eller på steder med begrænset blodforsyning). Trods mange års forskning og teknologiske fremskridt står mange bloderstatninger over for udfordringer relateret til begrænset stabilitet, potentiel toksicitet og evnen til effektivt at transportere ilt. Eksisterende produkter, der har gennemgået kliniske forsøg, viser lovende egenskaber, men er stadig langt fra fuldt ud at erstatte naturligt blod. Forskning tyder på, at yderligere arbejde med at forbedre kunstigt blod bør fokusere på at forbedre sikkerheden, forlænge holdbarheden og optimere produktionsomkostningerne. Udsigterne på dette område er lovende, og fremtidige fremskridt kan revolutionere behandlingen af patienter, der kræver blodtransfusioner, og bidrage til forbedret adgang til sundhedspleje på verdensplan.

**Nøgleord:** kunstigt blod, bloderstatninger, kliniske anvendelser, hæmoglobinbærere, iltbehandling stoffer, perfluorcarboner, hæmoglobinbaserede iltbærere

## Indledning

Moderne medicin står over for en enorm udfordring: at sørge for tilstrækkelige mængder blod til transfusion.
Blodmanglen, som følge af et faldende antal donorer, en aldrende befolkning og voksende kliniske behov, tvinger forskere til at søge alternative løsninger. En af de mest lovende forskningsretninger er udviklingen af kunstigt blod —
et stof, der kunne erstatte menneskeblod i livreddende og helingsprocesser (Seifried og Mueller, 2011; Gasparovic Babic et al., 2024).

Ideen om kunstigt blod er ikke ny. Arbejdet med erstatninger, der kunne transportere ilt, begyndte allerede i det 20. århundrede, men først nylige fremskridt inden for bioingeniørvidenskab og nanoteknologi har åbnet nye muligheder på dette område. Kunstigt blod har potentiale til ikke blot at udfylde blodmangel på hospitaler, men også til at blive en uerstattelig ressource
værktøj i nødsituationer såsom naturkatastrofer, krige eller fjerne rummissioner (Sarkar, 2008).

Formålet med denne artikel er at gennemgå aktuelle videnskabelige resultater og analysere udviklingsmulighederne for denne banebrydende teknologi. Det første afsnit introducerer sammensætningen og typerne af kunstigt blod, derefter diskuteres den nuværende status for forskning og de teknologiske udfordringer, der stadig skal overvindes. Det sidste afsnit præsenterer de potentielle fordele og fremtidige udviklingsretninger, der kan gøre kunstigt blod til en almindelig medicinsk løsning.

***Blodets betydning i kroppen og de udfordringer, der er forbundet med dets mangel.*** Blod spiller en fundamental rolle i at opretholde menneskers liv og sundhed. En af dets nøglefunktioner er at transportere ilt fra lungerne til alle kroppens væv. Ilt er ikke kun nødvendigt for liv, men sikrer også en korrekt funktion af fysiologiske processer i menneskekroppen (Rhodes et al., 2024). Blodtab

Machine Translated by Google



eller anæmi kan føre til hypoxi, hvilket påvirker organernes funktion negativt, især hjernen, hjertet og vævene. I ekstreme tilfælde resulterer dette i permanent skade eller endda død. Derfor er det afgørende at sikre en tilstrækkelig iltforsyning til vævene for at opretholde kroppens vitale funktioner (Macciò og Madeddu, 2012).

Hver dag har mange patienter verden over brug for blodtransfusioner af forskellige årsager. Desværre er en af de betydelige udfordringer for sundhedssystemerne fortsat den begrænsede tilgængelighed af blod og dets komponenter, når der er mest brug for dem.

Trods mange års forskning og den hurtige udvikling inden for medicin og teknologi er der endnu ikke udviklet en effektiv metode til at producere kunstigt blod. I øjeblikket er menneskekroppen den eneste kilde (Niechwia-dowicz-Czapka og Klimczyk, 2011; Osaro og Charles, 2011).

I de senere år har der dog været et betydeligt fald i antallet af frivillige bloddonorer. Ifølge Verdenssundhedsorganisationens anbefalinger bør 2-2,5 % af befolkningen regelmæssigt donere blod for at sikre tilstrækkelige blodreserver i et givet land (Guidelines Review Committee, 2010). I Polen er dette tal kun 1,9 %, mens det i USA når op på ...

7% (Makowicz et al., 2022). Denne situation skyldes blandt andet en aldrende befolkning og udbredte myter om bloddonation, hvilket kan afskrække potentielle donorer. De mest almindelige misforståelser omfatter frygt for at blive afhængig af at donere blod, frygt for overproduktion af blod ved regelmæssig donation og troen på, at det kan føre til udvikling af forhøjet blodtryk (Kozÿowska og Kempa, 2011).

Moderne medicin kræver i stigende grad blod og dets komponenter, især i behandlingen af kræft, hjertekirurgi og transplantation. Rekruttering af nye donorer er dog en betydelig udfordring (Thomson et al., 2009; Gasparovic Babic et al., 2024).

Derudover rapporteres der i stigende grad om bivirkninger efter blodtransfusioner, og nye blodbårne infektiøse agenser dukker op (Dellinger og Anaya, 2004; Bloch et al., 2012).

Alle disse faktorer udgør stærke argumenter, som opfordrer forskere til konstant at søger efter alternative løsninger til menneskeblod.

***Historie, udfordringer og udsigter for udviklingen af bloderstatninger.*** Gennem hele medicinens historie har behovet for bloderstatninger eksisteret, siden patienter døde af alvorlige sår. De første optegnelser om blodtransfusioner går tilbage til de gamle inkaer. Det var dog først i 1616, at William Harvey beskrev blodcirkulationen, hvilket blev grundlaget for yderligere forsøg på at erstatte blod med andre stoffer, såsom øl, urin, mælk, planteharpikser og fåreblod. I det 18. århundrede havde eksperimenter med bloderstatninger, såsom mælk eller saltvand, begrænset succes og blev opgivet på grund af tvivlsom effektivitet eller bivirkninger (Sarkar, 2008).

Forskning i blodalternativer begyndte for omkring 150 år siden. I sin søgen efter en bloderstatning foreslog T. Gaillard Thomas at injicere komælk intravenøst, hvilket han kaldte "mælkeinjektioner".

(Thomas, 1878). Han begrundede sin hypotese med de kemiske ligheder mellem lymfe og mælk, idet han understregede, at begge er fedtemulsioner suspenderet i væske. Thomas præsenterede tre casestudier af patienter i en døende tilstand, der fik cirka 240 ml frisk komælk. Én patient overlevede, og to døde. Han tilskrev disse patienters dødsfald andre komplikationer, der ikke var relateret til mælkeinjektionerne, og argumenterede for, at de var sikre, forudsat at der blev brugt frisk mælk (Chen et al., 2009).

Trods Thomas' påstande, udviklingen Bloderstatninger fokuserede på at skabe hæmoglobinopløsninger, som først blev klinisk testet i begyndelsen af det 20. århundrede. Hæmoglobins ilttransporterende egenskaber gjorde det til et logisk valg til bloderstatninger, men dets anvendelse var forbundet med uventede konsekvenser (Chen et al., 2009). Amberson og kolleger (1933) udførte eksperimenter på katte, hvor de fuldstændigt erstattede deres blod med cellefrit hæmoglobin opløst i Ringer-laktatopløsning. De viste, at denne opløsning kunne opretholde liv, men fordelene var kortvarige, og behandlingen forårsagede alvorlig nyreskade. På trods af disse observationer blev der udført kliniske forsøg med hæmoglobin i Ringer-opløsning, hvilket desværre førte til betydelig nyredysfunktion hos 5 ud af 14 patienter. Som et resultat heraf... Amberson

Machine Translated by Google



Son og kolleger afbrød yderligere undersøgelser og konkluderede, at hæmoglobinopløsninger kræver yderligere udvikling på grund af deres nyretoksicitet og induktion af vaskulær hypertension (Chen et al., 2009).

I 1883 var opdagelsen af Ringers opløsning, som kunne genoprette blodtrykket, et vigtigt skridt i udviklingen af kunstigt blod, selvom det ikke erstattede de røde blodlegemers funktion. Det var først i det 20. århundrede, takket være Karl Landsteiners arbejde med klassificering af blodgrupper, at transfusioner blev sikrere, og bloddonation blev implementeret i stor skala (Sarkar, 2008).

I 1950'erne behandlede den amerikanske flåde 47 anæmiske og febrile sømænd med en eller flere infusioner af hæmoglobinopløsninger. Sytten sømænd udviklede forhøjet blodtryk, og 12 af de 52 infusioner forårsagede symptomer på nyreproblemer. De resterende sømænd, som ikke havde nogen nyreproblemer, oplevede andre bivirkninger.

Nyretoksicitet skyldtes sandsynligvis obstruktion af nyretubularerne.
af hæmoglobin og erytrocytternes stromale membran, nedsat nyrefunktion på grund af hæmpigmentaflejring og reduceret renal blodgennemstrømning på grund af hæmoglobininduceret vasokonstriktion (Winslow, 1992).

På grund af tegn på nyretoksicitet af hæmoglobinopløsninger aftog interessen for dem, og det tog flere år, før der blev udviklet brugbare hæmoglobinopløsninger fri for stromale urenheder.

Ultrarensningsteknikker, som fjerner stroma og andet cellulært affald, har i vid udstrækning løst problemet med nyretoksicitet. Imidlertid er der opstået nye udfordringer. Når nativt tetramerisk hæmoglobin er fjernet fra røde blodlegemer, nedbrydes det til dimerer, som hurtigt elimineres ved glomerulær filtration, hvilket resulterer i en kort vaskulær halveringstid.

Derudover har frit hæmoglobin begrænset kontakt med fosfater, hvilket forårsager en venstreforskydning af P50-kurven , hvilket resulterer i høj affinitet for ilt og begrænset evne til at frigive det (Chen et al., 2009).

For at overvinde disse begrænsninger er forskellige tilgange blevet anvendt til molekylær stabilisering og kemisk modifikation af hæmoglobin.
I slutningen af 1960'erne udviklede forskere fra den amerikanske hær en lovende ny hæmoglobinopløsning. Bunn og Jandl (1968) anvendte tværbinding af hæmoglobin med bis(N-maleimidomethyl)ether (BME), hvilket forlængede dets intravaskulære retentionstid.

Krydsbinding reducerede hæmoglobins tendens til at danne dimerer, hvilket begrænsede dets nyrefiltrering og clearance (Bunn og Jandl, 1968).

Andre forskere har kemisk modificeret hæmoglobin ved 2,3-DPG-bindingssteder, aminogrupper eller interne strukturer for at forhindre dets nedbrydning til ÿÿ-dimerer og genoprette P50- værdier til næsten normale niveauer (Winslow, 2006a,b). Bonsen et al. (1975) anvendte en anden tilgang: polymerisering af hæmoglobin med glutaraldehyd, hvilket forlængede dets intravaskulære retentionstid. En anden metode involverede at binde hæmoglobin til større molekyler, hvilket tillod det at forblive i vaskulaturen længere end umodificeret hæmoglobin. En undersøgelse viste, at hæmoglobin bundet til dextran opretholdt livet hos hunde og katte i fravær af røde blodlegemer (Tam et al., 1976, 1978).

Forskning i bloderstatninger blev genoptaget efter Anden Verdenskrig, da humant plasma begyndte at blive brugt i transfusioner. I 1966 opstod konceptet med at bruge perfluorcarbonforbindelser (PFC'er) som bloderstatninger. Selvom forskning i disse forbindelser viste lovende resultater, begrænsede det bloddonationssystem, der blev udviklet i udviklede lande, interessen for yderligere forskning. Interessen steg kraftigt efter Vietnamkrigen, da det blev opdaget, at transfusioner kunne overføre HIV og viral hepatitis, hvilket intensiverede søgningen efter nye syntetiske iltbærere (Sarkar, 2008).

***Blod og dets erstatninger: nøglerolle, egenskaber og moderne terapeutiske løsninger.*** Blod spiller en fundamental rolle i levende organismer og sikrer transport af ilt fra lungerne til vævene og kuldioxid fra vævene til lungerne. Hovedrollen i denne proces spilles af røde blodlegemer, som naturligt binder ilt og transporterer det til cellerne. Denne evne skyldes tilstedeværelsen af hæmoglobin i erytrocytter – et tetramerisk protein, der er i stand til reversibelt at binde ilt og kuldioxid. Hæmoglobin består af to ÿ-polypeptidkæder (1 og 2) og to ÿ-kæder (1 og 2), med

Machine Translated by Google



som hver indeholder en hæmgruppe med et jernatom, hvilket muliggør binding af ét iltmolekyle (Chen et al., 2009; Khan et al., 2020).

Blod, der ofte betragtes som livets essens, udfører mange vigtige fysiologiske funktioner takket være dets plasmakomponenter og celler. Det transporterer ilt og næringsstoffer til væv og fjerner affaldsprodukter. Hvide blodlegemer (granulocytter, B- og T-lymfocytter) spiller en nøglerolle i immunresponset, mens blodplader, koagulationsfaktorer og fibrinolytiske faktorer er essentielle for at opretholde balancen mellem dannelse og nedbrydning af blodpropper. Blod transporterer også hormoner og spiller en afgørende rolle i at opretholde pH-balancen, som skal reguleres præcist på kroppens niveau.

7,40 (InformedHealth.org, 2006).

Modne humane erytrocytter er karakteriseret ved en bikonkav skiveform og fraværet af organeller, hvilket adskiller dem fra andre celler. pattedyrceller. Selvom erytrocytter mangler et komplet energi- og genetisk system, lever de i cirka 120 dage og spiller en afgørende rolle i transporten af ilt til væv. Deres bikonkave form, som følge af den høje hæmoglobinkoncentration og fraværet af en cellekerne, giver større fleksibilitet og et større overfladeareal til gasudveksling, hvilket muliggør en mere effektiv transport af ilt og kuldioxid (Mohandas og Gallagher, 2008; Zhang et al., 2024).

Erytrocytcellemembranen reagerer for deres mekaniske, transportmæssige og antigene egenskaber. Hæmoglobin i membranen transporterer respirationsgasser, og erytrocytter dannes fra stamceller i knoglemarven. Milten og leveren spiller en nøglerolle i erytrocytmetabolismen, filtrerer slidte celler og genbruger jern (Zhang et al., 2024).

De røde blodlegemers egenskaber er vist i figur 1.

**Figur 1. Karakteristiske træk ved røde blodlegemer (Kilde: Mohandas og Gallagher, 2008; Zhang et al., 2024)**

Bloderstatninger er, på trods af deres navn, ikke fuldgyldige bloderstatninger. De er udelukkende designet til at understøtte én specifik terapeutisk funktion: transport af ilt til væv.
Derfor er det mere præcist at kalde dem "iltterapeutiske midler" ( OTA'er ) (Chen et al., 2009; Khan et al., 2020).

For at bloderstatninger kan være effektive og sikre i kliniske anvendelser, skal de opfylde visse kriterier (fig. 2).

I øjeblikket fokuserer forskningen i bloderstatninger på tre hovedområder (fig. 3):

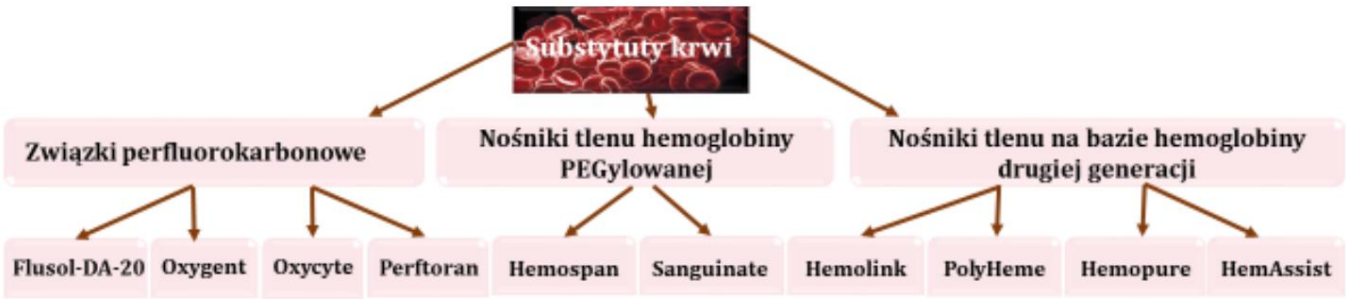
ÿSyntetiske iltbærere såsom perfluorcarbonforbindelser (Haldar et al., 2019; Jägers et al., 2021).

ÿHæmoglobinbaserede iltbærere, produceret af hæmoglobin udvundet fra røde blodlegemer (Jansman og Hosta-Rigau, 2018; Faggiano et al., 2022).

Kunstige røde blodlegemer, der har potentiale til at erstatte naturlige erytrocytter i ilttransportprocessen (Azuma og Sakai, 2019; Waeterschoot et al., 2024).

Machine Translated by Google

**Figur 2. Kriterier for bloderstatningers effektivitet og sikkerhed i kliniske anvendelser (Kilde: Winslow, 2002; Tappenden, 2007; Jahr et al., 2021; Chen et al., 2023)**




**Figur 3. Hovedforskningsområder inden for bloderstatninger (Kilde: Khan et al., 2020)**

***Typer og sammensætning af kunstigt blod.*** Kunstigt Blod er et lovende alternativ til menneskeblod, som kan bruges i nødsituationer såsom masseulykker, medicinske operationer eller mangel på blodbanker. I øjeblikket fokuserer forskning i kunstigt blod på forskellige teknologiske og biologiske tilgange, der sigter mod at replikere blodets grundlæggende funktioner (Sarkar, 2008; Haldar et al., 2019). De vigtigste typer af kunstigt blod og deres sammensætning præsenteres nedenfor.

**1. Syntetiske iltbærere baseret på perfluorcarboner (PFC'er)**

Perfluorcarboner (PFC'er) blev først beskrevet som iltbærere af Clark og Gollan i 1966, som viste, at mus kunne overleve i en PFC-opløsning beriget med ilt (Clark og Gollan, PFC'er er syntetiske molekyler sammensat af kulstof- og fluoratomer, der danner stærke bindinger, der beskytter mod kemisk nedbrydning (fig. 4).

På grund af deres hydrofobe egenskaber skal PFC'er stabiliseres i emulsioner til intravenøs brug. I denne form er PFC'er fremragende gasopløselige stoffer på grund af fluors lave polariserbarhed og svage intermolekylære kræfter (Lowe, 1999; Riess, 2005). De er usædvanligt små – omkring 100 gange mindre end erytrocytter – og i stand til at transportere ilt og kuldioxid uden kemisk binding. Deres vigtigste egenskab er deres evne til at opløse gasser, hvilket er 20-25 gange større end vand eller plasma, en proces der foregår passivt uden involvering af kemiske reaktioner (Lane, 1995; Cohn og Cushing, 2009).

Machine Translated by Google



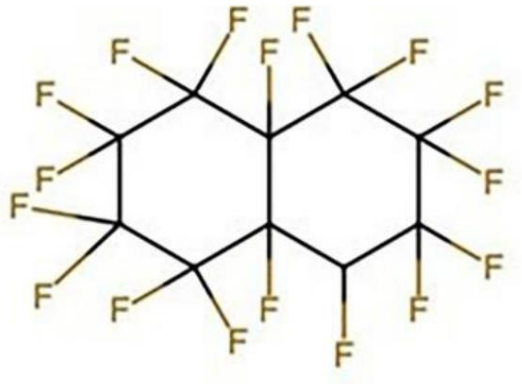


**Fig. 4. Struktur af en perfluorcarbon-baseret iltbærer (Kilde: Khan et al., 2020)**

PFC'er opløser ilt og kuldioxid effektivt på grund af Henrys princip, som siger, at koncentrationen af en opløst gas er proportional med dens partialtryk.

I modsætning til hæmoglobin, som kræver kemiske bindinger for at transportere ilt, muliggør PFC'er hurtig og effektiv frigivelse af gasser efter behov, uanset temperatur og miljøforhold (Biro og Blais, 1987; Shi et al., 2009).

PFC'er har en lineær sammenhæng mellem niveauet af opløst ilt og ilttryk, hvilket betyder, at et højt ilttryk er nødvendigt for maksimal iltbærende kapacitet. Ved at erstatte hydrogenatomer med fluoratomer er PFC'er vanduopløselige og ikke-metaboliserbare på grund af deres stærke kulstof-fluorbindinger. I kliniske anvendelser kræver de emulgatorer for at blive opløselige (Riess, 2005).

PFC'er er et attraktivt alternativ for folk, der afviser transfusioner af blod eller proteiner af menneskelig eller animalsk oprindelse.
De opløser ilt i en koncentration på 40-50%, hvilket er 20 gange større end i vand og dobbelt så meget som i plasma. De opløser også 130-160 ml kuldioxid, hvilket er to til tre gange større end vand (Shi et al., 2009). Nogle PFC'er, såsom FC-80, har en iltopløsende kapacitet, der er større end erytrocytters (med 10%).

Den grundlæggende forskel mellem iltoverførsel via hæmoglobin (Hb) og PFC'er er, at Hb kemisk binder ilt, hvorimod PFC'er opløser det (Cohn og Cushing, 2009).
PFC'er er modstandsdygtige over for høje temperaturer (op til 300 °C), hvilket gør det nemt at varmesterilisere dem (Cabrales og Intaglietta, 2013). På grund af deres lille størrelse kan de passere gennem blokerede kar ved visse sygdomme, hvor erytrocytter ikke kan bevæge sig, hvilket forbedrer iltning af væv (Moradi et al., 2016).

*In vitro* -studier har vist, at PFC'er som kunstigt blod er særligt nyttige i tilfælde af blokerede koronararterier, da de hjælper med at opretholde hjertemuskelfunktionen (Mushlin et al., 1985). Derudover viste forskning foretaget af Chen et al. (2013) effektiviteten af PFC'er som bloderstatning under kirurgi til behandling af traumatisk og hæmoragisk chok, herunder hos krigsofre.

Molekylær stabilitet, gasopløsende evne og unikke fysisk-kemiske egenskaber gør PFC'er til lovende kandidater til biomedicinske anvendelser.

Takket være fluorerede bindinger udviser PFC'er unikke egenskaber, der adskiller dem fra andre organiske forbindelser og kan danne grundlag for innovative medicinske løsninger.
(Khan et al., 2020; Kakaei et al., 2023).

Metabolismen af PFC'er er hovedsageligt baseret på deres udskillelse gennem lungerne sammen med udåndingsluften, og delvist af fagocytter i det retikuloendoteliale system, især i milten og leveren. PFC-molekyler, suspenderet i plasma, bevæger sig mellem røde blodlegemer og nær blodkarvægge. I lungerne binder de ilt, som de derefter frigiver i vævet gennem diffusion (Haldar et al., 2019).

PFC'er er relativt billige at producere, hvilket kan opnås uden brug af biologisk materiale, og dermed elimineres risikoen for overførsel af infektionssygdomme via blodtransfusion.
Der er dog to store teknologiske hindringer, der begrænser deres kliniske anvendelse. For det første er de uopløselige i vand, hvilket kræver brug af emulgatorer - fedtlipidforbindelser, der muliggør suspension.

...

Machine Translated by Google



fine PFC-partikler i blodet. For det andet er deres iltbærende kapacitet lavere end hæmoglobinbaserede produkters, hvilket betyder, at de skal anvendes i større mængder (Sarkar, 2008).

Perfluorcarbonemulsioner I og II generation (Moradi et al., 2016; Khan et al., 2020):

1. Fluosol (Green Cross, Japan);
2. Perftoran (Perftoran, Rusland);
3. Oxygent (Kina);
4. PHER-O2 (Sanguine Corp.);
5. Oxycyte (Syntetisk Blod International).

Fordele og ulemper ved perfluorcarboxylemulsioner Værdikuponer er præsenteret i tabel 1.

*Tabel 1*

**Fordele og ulemper ved perfluorcarbonemulsioner (Jahr et al., 2021)**

| Fordele ved perfluorcarbonemulsioner | Ulemper ved perfluorcarbonemulsioner |
|---|---|
| ÿMulighed for masseproduktion;<br>ÿLave produktionsomkostninger;<br>ÿLang opbevaringstid;<br>ÿMinimal immunogenicitet;<br>ÿLav risiko for infektion. | ÿNødvendigheden af at bruge emulgatorer, som kan forårsage bivirkninger;<br>ÿKrav om at anvende øget iltkoncentration i indåndingsluften;<br>ÿBegrænset iltbæreevne ved fysiologiske værdier for iltpartialtrykket (pO2);<br>ÿRisiko for forstørrelse af milt og lever, influenzalignende symptomer og trombocytopeni;<br>ÿKort virkningsvarighed i blodbanen |

Fluosol-DA var den første godkendte PFC-baserede erytrocyt-erstatning. Det var en emulsion af perfluorodecalin og perfluortripropylamin. Fluosol-DA's iltbærende kapacitet er kun 7,2% ved 37°C, hvilket er betydeligt lavere end erytrocytters (Nishimura et al., 1981). Brugen af dette præparat har været forbundet med komplikationer såsom lungereaktioner, formodentlig på grund af aktivering komplementsystemet ved hjælp af emulgatoren i Fluosol-DA (Bowma, 1983). Disse reaktioner kan reduceres ved administration af steroider. Af denne grund er virkningen af Fluosol-DA ikke blevet bekræftet i kliniske forsøg, og den kliniske anvendelse er blevet ophørt (Lane, 1995).

Blandt PFC'erne er perflu-bron og perfluorodecalin blevet grundigt undersøgt (Nishimura et al., 1981). Anden generations PFC-baserede bloderstatninger omfatter OxyFluor™ (Hemagen, Inc.) og Oxygent™ (også kendt som perflubron, Alliance Pharmaceutical, Inc.) (Lowe, 2006). Begge produkter blev afvist i kliniske forsøg på grund af bivirkninger, såsom vanskeligheder med at bestemme den effektive dosis af OxyFluor™ og en øget risiko for slagtilfælde efter administration af Oxygent™ (Tao og Ghoroghchian, 2014). Der er dog ikke observeret signifikante interaktioner mellem blodkomponenter og administrerede PFC-præparater, bortset fra nogle ændringer i koagulationsfaktorer (Sharma et al., 2011). Administration af PFC-baserede produkter kan føre til mild trombocytopeni (et fald i blodpladetallet på 10-15%) og symptomer svarende til et influenzalignende syndrom (Kresie, 2001).

På grund af ugunstige resultater i de indledende kliniske forsøg med PFC-baserede produkter udføres der i øjeblikket ikke yderligere kliniske forsøg på dette område. Nogle produkter, såsom Perftoran® (Det Russiske Videnskabsakademi, Pushchino, Rusland), bruges i Mexico og Rusland. Perftoran, kendt i USA som Vidophor™ (Fluor02 Therapeutics, Inc., Boca Raton, FL), afventer i øjeblikket kliniske forsøg (Latson, 2019).

I sidste ende er det usandsynligt, at PFC'er vil blive en praktisk bloderstatning i den nærmeste fremtid på grund af manglen på tilstrækkelig klinisk evidens og den langvarige FDA-godkendelsesproces (Khan et al., 2020).

## 2. Hæmoglobinbaserede iltbærere (HBOC'er) Hb-baserede iltbærere ,

I øjeblikket udføres der intensiv forskning for at finde et syntetisk stof,

Machine Translated by Google

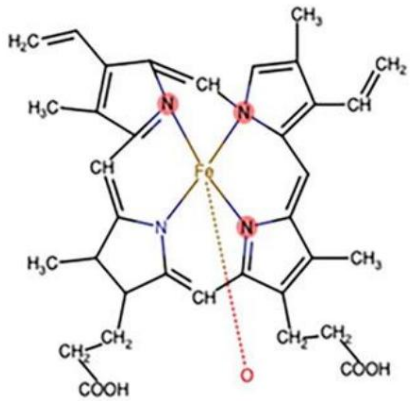


der kunne imødegå udfordringerne med hæmoglobins ilttransport og effektivt levere Oÿ til væv uden at forårsage toksicitet. Desværre er ingen af de produkter, der er udviklet til dato, blevet godkendt til klinisk brug på grund af bivirkninger i fase II- og III-forsøg. Hæmoglobinbaserede iltbærere (HBOC'er) er dog blevet godkendt til klinisk brug i Rusland og Sydafrika (Lang et al., 1990; Stowell, 2008).

Trods disse udfordringer har disse studier givet ny indsigt i de grundlæggende biofysiske egenskaber ved hæmoglobin- og ilttransportsystemer, hvilket har banet vejen for udviklingen af produkter med høj iltbærende kapacitet og minimal risiko for interaktion med hæmodynamikken. I denne sammenhæng udvikles hæmoglobinbaserede produkter som supplementer eller farmaceutiske broforbindelser til allogen transfusion af røde blodlegemer (Chang, 2003).

Frit hæmoglobin kan teoretisk set bruges som bloderstatning, fordi det bevarer evnen til at transportere ilt uden for røde blodlegemer. Dets toksicitet for det omgivende væv er dog en alvorlig begrænsning. Toksicitet omfatter nitrogenoxid (NO)-fangst af endotelet, hvilket fører til vasokonstriktion (vasokonstriktion) og dannelse af reaktive iltarter, hæm og globin. Desuden er frit hæmoglobin i fravær af 2,3-diphosphoglycerat (2,3-DPG) en meget ineffektiv ilttransportør, der kun frigiver små mængder Oÿ til væv (Simoni et al., 2009). Den første anvendelse af cellefrit hæmoglobin hos mennesker blev rapporteret i 1949 af Dr. Amberson og hans team, som administrerede en hæmoglobinopløsning til en patient med massiv postpartumblødning (Amberson et al., 1949).

På grund af den toksiske natur af frit hæmoglobin og kravet om 2,3-DPG for effektiv ilttransport er udviklingen af HBOC en betydelig udfordring (fig. 5). En vellykket udvikling af en HBOC-baseret bloderstatning tilbyder imidlertid mange fordele, såsom fraværet af kompatibilitetstest før administration, muligheden for at blive steriliseret ved ultrafiltrering eller pasteurisering og en lang holdbarhed – funktioner, der ikke er tilgængelige med traditionelle præparater af røde blodlegemer fra donorer.




**Figur 5. Struktur af hæmoglobinbaseret iltbærer (Kilde: Khan et al., 2020)**

Dette er en af de mest avancerede teknologier inden for kunstigt blod. HBOC'er er bloderstatninger baseret på naturligt hæmoglobin, der udvindes gennem polymerisation, tværbinding og polymermodifikationsprocesser. På grund af deres egenskaber, der ligner naturligt hæmoglobin med hensyn til ilttransport og -frigivelse, er de det primære forskningsemne blandt kunstige iltbærere (Zhu et al., 2024).

Kilden til hæmoglobin er udløbet, renset menneske- eller bovint blod og genteknologiske metoder (Jahr et al., 2021). Ilt binder sig til disse forbindelser på samme måde som det gør til naturligt forekommende hæmoglobin. På grund af hurtig nedbrydning, muligheden for nyreskade og en høj affinitet for ilt, som hindrer dets frigivelse i væv, modificeres hæmoglobin. Modifikationen involverer yderligere bindinger inden for hæmoglobinmolekylet, mellem molekylerne.

hæmoglobin eller med stoffer med høj molekulærvægt (Sarkar, 2008).

Forskellige strategier anvendes til at stabilisere hæmoglobin:

Machine Translated by Google



***a) Hæmoglobinpolymerisation.*** Denne proces øger størrelsen af cellefrit hæmoglobin betydeligt, reducerer ekstravasation og forlænger dets opholdstid i kredsløbet. Polymerisation udføres typisk ved hjælp af glutaraldehyd. Eksempler på polymeriserede hæmoglobinprodukter omfatter HemAssist, Hemolink, PolyHeme og Hemopure (veterinær version: Oxyglobin).

(Chen et al., 2023).

***b) Tværbinding af hæmoglobin.*** Hæmoglobin kan tværbindes mellem ÿ- eller ÿ-kæderne ved hjælp af diaspirin eller raffinose som linkere. De tværbundne tetramerer stabiliserer molekylet og forhindrer dissociation af oxyhæmoglobin til dimerer, som let udskilles af nyrerne. Hæmoglobiner, der er tværbundne

Inde i molekylet, selvom de ikke viser en signifikant stigning i molekylvægt, er de karakteriseret ved større stabilitet og opløselighed i opløsninger. Teoretisk set burde disse produkter have en bedre ilttransportkapacitet end naturlige røde blodlegemer (Sarkar, 2008; Chen et al., 2023).

***c) Konjugering med antioxidante enzymer.*** Konjugering af hæmoglobin med antioxidante enzymer kan beskytte molekylet mod skader forårsaget af

af frie radikaler. Derudover øger konjugering molekylernes størrelse, hvilket reducerer deres fjernelse af nyrerne og reducerer deres passage gennem vaskulære vægge, hvilket begrænser optagelsen af nitrogenoxid.

Kombination af ovenstående teknikker, såsom polymerisering med tværbinding eller konjugering, kan føre til hæmoglobin med forbedrede funktionelle og biologiske egenskaber (Chen et al., 2023). Blandt de forskellige Hb-modifikationer har kun nanoteknologibaseret polymerhæmoglobin (PolyHb) og konjugeret hæmoglobin vist sig effektiv (Chang, 2006). På grund af deres korte halveringstid i blod og bivirkninger har de fleste af disse produkter dog ikke opfyldt de kliniske krav (Tao og Ghoroghchian, 2014). Hovedproblemet, der begrænser brugen af disse produkter, er deres manglende evne til at omdanne $Fe^{3}$ÿ til $Fe^{2}$ÿ, hvilket er en essentiel funktion af røde blodlegemer. Dette resulterer i dannelsen af Met-Hb, som har begrænset ilttransportkapacitet.

Det har imidlertid vist sig, at sådanne komplikationer kan undgås ved at tilsætte passende reduktionsmidler til hæmoglobinoverfladen i disse produkter (Tao og Ghoroghchian, 2014).

*Tabel 2*

**Fordele og ulemper ved hæmoglobinopløsninger (Jahr et al., 2021)**

| Fordele ved hæmoglobinopløsninger | Ulemper ved hæmoglobinopløsninger |
|---|---|
| ÿHøj kapacitet til at binde ilt og kuldioxid;<br>ÿKan anvendes ved fysiologiske pO2- værdier ;<br><br>ÿIngen røde blodlegemeantigener;<br>ÿForlænget opbevaringstid;<br>ÿMulighed for sterilisering og virusinaktivering | ÿHurtig eliminering fra blodbanen;<br>ÿPotentiel nyretoksicitet;<br>ÿHypertensiv effekt på blodkarrene;<br><br>ÿMulighed for at intensivere virkningerne af bakterielle endotoksiner |

***Udviklingen af bloderstatninger: Fra første til tredje generation.*** Den første generation af bloderstatninger var baseret på produkter indeholdende *stromafrit hæmoglobin ( SFH).* Disse produkter blev opnået ved lyse af koncentrerede erytrocytter, hvilket resulterede i dannelsen af opløseligt hæmoglobin. Denne blanding blev derefter centrifugeret for at fjerne de fleste af erytrocytmembrankomponenterne, hvilket resulterede i SFH. Denne procedure muliggjorde produktion af 500 ml hæmoglobinopløsning med

koncentration på 7 g/100 ml og fysiologiske niveauer af natrium, kalium og bicarbonat. Opløsningen var karakteriseret ved en pH på 7,1-7,2, en osmolalitet på 270-280 mOsm/kg og en methæmoglobinkoncentration på 7-12% af det samlede hæmoglobinindhold og ændrede sig ikke signifikant i løbet af en fire ugers opbevaringsperiode ved 4°C. Produktion af SFH kunne opnås ved ultrafiltrering eller krystallisation (Browdie og Smith, 1975).

SFH opnået ved ultrafiltrering indeholdt signifikant lavere mængder resterende

Machine Translated by Google



membranfosfolipider og en mere ensartet proteinsammensætning. Desuden var disse præparater praktisk talt uden vasokonstriktiv aktivitet og egenskaber, der reducerede myokardiel kontraktilitet i *ex vivo perfusionsmodeller.* I modsætning hertil var SFH opnået ved krystallisation karakteriseret ved en lavere oprensningsgrad af fosfolipider og proteiner, hvilket favoriserede dannelsen af proteinaggregater under opbevaring og forårsagede bivirkninger såsom vasokonstriktion og reduceret kontraktilitet, som kunne variere betydeligt mellem produktionsbatcher. Undersøgelser har vist, at ultrafiltrerings- og størrelsesseparationsmetoderne førte til SFH af højere kvalitet sammenlignet med krystallisationsmetoden (Lang et al., 1990).

Den anden generation af HBOC'er omfattede pyridoxyleret hæmoglobin og polyoxyethylenkonjugater (PHPC). Disse produkter blev skabt ved kemisk modifikation af SFH og var designet til at eliminere de vigtigste ulemper ved den første generation, såsom øget hæmoglobinaffinitet for ilt, kort cirkulationstid i kroppen og nefrotoksicitet (Riess, 2006). I processen
SFH blev pyridoxyleret ( tilsat vitamin B6) for at regulere dets ilt-affinitet og derefter bundet til ÿ-carboxymethyl-ÿ-carboxymethoxypolyethylen, hvilket øgede dets molekylvægt og forlængede dets opholdstid i blodet (Chang, 1992).

Andengenerationsprodukter omfattede PolyHeme® (Northfield Laboratories), Hemopure® (HBOC-201, Hemoglobin Oxygen Therapeutics) og HemoLink™ (Hemosol Inc.). Selvom mange af disse produkter blev trukket tilbage på grund af bivirkninger observeret i kliniske forsøg, modtog Hemopure® godkendelse fra den sydafrikanske lægemiddelstyrelse til behandling af anæmi i 2001. Dette produkt er også tilgængeligt i USA under FDA's udvidede adgangsprogram (medfølende brug) for patienter med livstruende anæmi, der ikke accepterer blodtransfusioner (f.eks. Jehovas Vidner) (Jahr et al., 2007; Mer et al., 2016).

Den tredje generation af bloderstatninger omfattede hæmoglobin tværbundet mellem ÿ-kæderne ved hjælp af bis(dibromsalicyl) fumarater (DBBF) eller ÿÿ-hæmoglobin.
Disse produkter blev udviklet hos *Letterman Army Institute of Research* (LAIR) i San Francisco og af *Baxter International Corporation,* som skabte HemAssist®-præparatet baseret på diaspirin *-tværbundet hæmoglobin,*

DCLHB) (Winslow, 1995; Highsmith et al., 1997; Jahr et al., 2007; Vincent et al., 2015). Tredjegenerationsprodukter blev fremstillet af udløbet menneske- eller kvægeblod. Røde blodlegemer blev vasket i sterilt saltvand for at fjerne resterende plasma og derefter underkastet hyperonisk lyse. Resterende cellemembraner blev filtreret for at give oprenset hæmoglobin, som blev tværbundet for at opnå en iltbærende kapacitet på 55-58% (Nelson et al., 1992; Jahr et al., 2007). De endelige produkter udviste iltbærende egenskaber svarende til humant blod; dog blev der observeret øget dødelighed i kliniske fase III-forsøg, hvilket begrænsede deres anvendelse (Jahr et al., 2007).

Trods disse begrænsninger skiller Hemolink™ sig ud som et moderne produkt baseret på hæmoglobin tværbundet med aktivt sukker (O-raffinose). Det udviser specifikke fysisk-kemiske egenskaber, såsom
såsom et P50-tryk på 30-40 mmHg og manglende kooperativitet i iltbinding (Hill-koefficient n = 1). Dette produkt blev testet i kliniske fase I og II forsøg hos patienter, der gennemgik elektiv koronararterie bypassgraft (CABG) operation. Manglen på tilgængelige data fra fase III-studier begrænser dog dets videre anvendelse (Carmichael et al., 2000; Hill et al., 2002; Boykins et al., 2005).

Hb-baserede iltbærere (HBOC'er) er opdelt i to grupper: acellulære HBOC'er og cellulære HBOC'er (figur 6 og 7). Acellulære HBOC'er er blevet udviklet for at øge effektiviteten af Hb og reducere dets bivirkninger (Moradi et al., 2016). I øjeblikket er de i forskellige faser af kliniske forsøg og falder i tre kategorier, herunder tværbundet HBOC, polymeriseret HBOC og konjugeret HBOC (figur 6). Blandt de forskellige Hb-modifikationer er det dog kun nanoteknologibaseret polyhæmoglobin (PolyHb) og konjugeret Hb, der er effektive (Chang, 2006).
På grund af deres korte halveringstid i blodet og bivirkninger opfyldte de fleste af disse produkter imidlertid ikke de krævede kriterier i kliniske forsøg (Tao og Ghoroghchian, 2014).

Machine Translated by Google



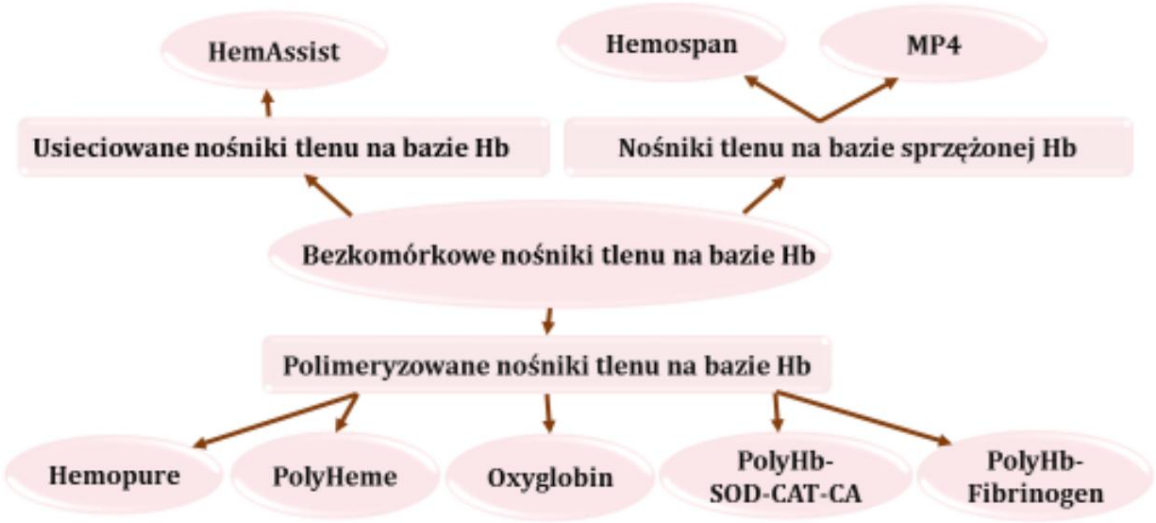



**Fig. 6. Cellefri iltbærere baseret på hæmoglobin (Moradi et al., 2016)**

Andre typer hæmoglobinbaserede produkter, der anvendes som kunstigt blod, er cellulære iltbærere, hvor hæmoglobin er indkapslet i en cellelignende struktur. Dette har resulteret i produkter med den højeste lighed. til røde blodlegemer, der ikke forårsager vaskulær aktivering på grund af optagelse af nitrogenoxid (NO). En oversigt over de produkter, der svarer til hæmoglobinbaserede cellulære produkter, er vist i figur 7.

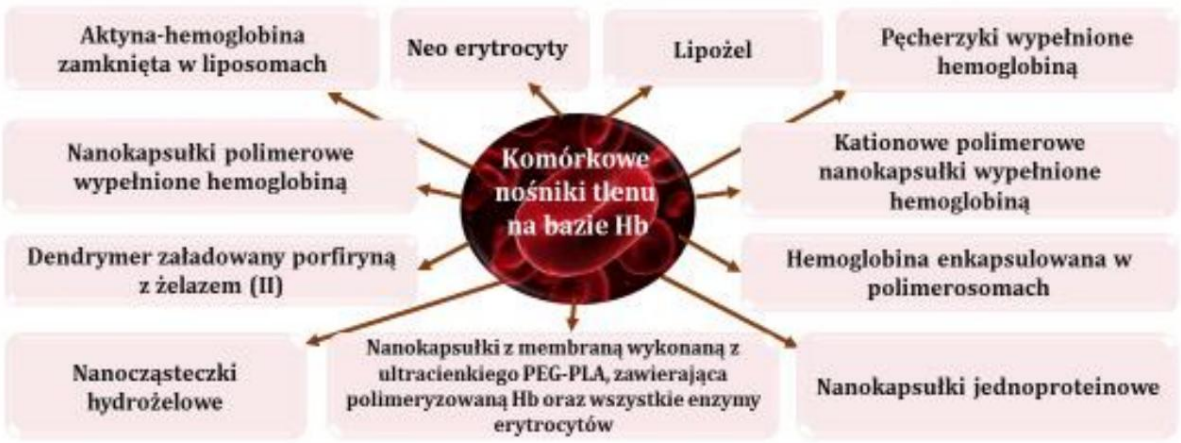



**Fig. 7. Hæmoglobinbaserede cellulære iltbærere (Moradi et al., 2016)**

***Rekombinant Hb.*** Hæmoglobin er mest aktivt, når det er til stede i røde blodlegemer. Hvis Hb skal anvendes i cellefri form, skal det derfor gennemgå adskillige modifikationer for at øge dets halveringstid i kredsløbet og forhindre relaterede komplikationer i kroppen.

Rekombinant produktion af hæmoglobin letter introduktionen af modifikationer, især ved stedrettet mutagenese (Fronticelli og Koehler, 2009).

I 1980'erne begyndte masseproduktion af humant hæmoglobin i transgene organismer. Siden da

Machine Translated by Google



Der forskes i at forbedre kvaliteten og effektiviteten af rekombinant hæmoglobinproduktion.

Det skal understreges, at de fleste studier har fokuseret på hæmoglobinproduktion ved hjælp af et *E. coli* -ekspressionssystem (Hoffman et al., 1990; Varnado et al., 2013). Hæmoglobin er dog også blevet udtrykt i andre bakteriesystemer, såvel som i transgene mus og grise (Varnado et al., 2013).

De vigtigste problemer i forbindelse med produktion af rekombinant hæmoglobin er imidlertid lave ekspressionsudbytter, høje produktionsomkostninger og vanskeligheder med at opnå den forventede produktrenhed (Varnado et al., 2013).

Der er gjort mange forsøg på at øge effektiviteten af rekombinant hæmoglobinproduktion. For eksempel anvendte et studie et *E. coli*-ekspressionssystem til at producere store mængder humant ÿ-globin og bovint ÿ-globin til terapeutiske formål (Hoffman et al., 1990). De resulterende hæmoglobiner (Hb Minotaur) blev derefter polymeriseret via intermolekylære disulfidbindinger for at danne Hb Polytaur. Dyreforsøg har vist nogle fordele ved dette produkt i forhold til andre lignende produkter (Bobofchak et al., 2003).

Det er også blevet foreslået, at mutationer i hæmoglobinkæder (ÿGly16 ÿ Ala og ÿGly15 ÿ Ala) kan øge hæmoglobinproduktionens effektivitet ved at forhindre nedbrydning og aggregering af de udtrykte kæder. For at øge effektiviteten af hæmproduktion, som er nødvendig for produktionen af funktionelt hæmoglobin, kan en strategi med co-ekspression af en hæmtransportør i bakteriemembranen desuden anvendes. Denne tilgang kan øge hæmoptagelsen af den bakterielle vært og dermed forbedre hæmoglobinproduktionens effektivitet (Graves et al., 2008).

Målrettede mutationer af hæmoglobin kan også forbedre dets funktion uden for erytrocytter. For eksempel kan de øge dets affinitet for ilt, reducere dets evne til at binde NO, begrænse autooxidation, reducere hastigheden af hæm-tab, forhindre subunit-dissociation og begrænse irreversibel subunit-denaturering (Varnado et al., 2013).

I et andet studie blev rHb (ÿN108Q) produceret ved hjælp af et *E. coli-ekspressionssystem.* I denne version af hæmoglobin forekom N ÿ Q-mutationen i position 108 i ÿ-kæden, hvilket er placeret ved grænsefladen mellem ÿ1ÿ1-underenhederne og i hæmoglobins centrale hulrum. Denne mutation resulterer i nedsat ilt-affinitet, øget kooperativitet og nedsat autooxidation af produktet (Hoffman et al., 1990; Tsai et al., 2000).

Dette er blot nogle få eksempler på succesfulde forsøg på at producere rekombinante HBOC'er, der kan bruges som potentielle bloderstatninger. Ingen af disse produkter er dog blevet godkendt til terapeutisk brug (Varnado et al., 2013).

Eksempler på præparater indeholdende modificeret hæmoglobin (Moradi et al., 2016; Khan et al., 2020):

ÿPHP (Apex Bioscience) – menneske;
ÿHemAssist (Baxter) – menneske;
ÿHemopure (Biopure) – dyr (kvæg);

ÿPEG-hæmoglobin (Enzon) – dyr (kvæg);

ÿHemolink (Hemosol) – menneske;
ÿPolyHeme (OPK Biotech) – menneskelig;
ÿOptro-rHb-1 (Baxter) – rekombinant;

ÿIngen røde blodlegemer (Terumo) – menneske;
ÿHemospan (Sangart) – menneske.

**3. Kunstige røde blodlegemer**

Hæmoglobinbaserede iltbærere er i øjeblikket genstand for intensiv forskning på grund af deres unikke egenskaber, som ligner funktionerne i naturlige røde blodlegemer.

fra mennesker eller dyr kan indkapsles i dobbeltlagede fosfolipidkapsler, der efterligner erytrocytcellemembranen. Tilføjelse af kolesterolmolekyler til fosfolipidstrukturen giver større stivhed og mekanisk stabilitet af hæmoglobinen placeret i liposomer (Moradi et al., 2016).

Denne proces involverer indkapsling af hæmoglobinmolekyler i liposomer, også kendt som hæmoglobinvesikler (HbV). Lipid- eller bionedbrydelige polymermikrokapsler, som kan opnås ved organisk konjugering af nanomaterialer med hæmoglobin, replikerer strukturen af naturlige erytrocytter, samtidig med at de giver yderligere fordele, såsom reduktion af vaskulær aktivitet og forbedring af biosikkerheden (Sakai et al., 2009).

Machine Translated by Google



Indkapsling af hæmoglobin i et fosfolipidlag (liposomindkapslet hæmoglobin (LEH)) har vist sig at forlænge halveringstiden og holdbarheden sammenlignet med cellefri produkter. LEH-partikler er meget mindre end erytrocytter (1:30), hvilket gør det muligt for dem at trænge ind i områder af kroppen, som erytrocytter ikke kan nå. Følgelig kan de passere gennem blodpropper og blokeringer, hvilket fører til forbedret iltning ved slagtilfælde (Sharma et al., 2011). Dette produkt har dog en kort halveringstid i kredsløbet, som f.eks. kan forbedres ved PEGylering af partikeloverfladen.

(Sharma et al., 2011).

Et studie udviklede liposomindkapslede hæmoglobiner, kaldet "neo-erytrocytter", hvis effektivitet som kunstige erytrocytter blev bekræftet i dyrestudier af total ekstrakorporal cirkulation. Resultaterne indikerede, at disse produkter kunne levere endnu mere ilt end native erytrocytter (Usuba et al., 1995).

Overfladefunktionalisering af disse liposomer, herunder PEGylering, fører til produkter med forlænget halveringstid, større stabilitet og opløselighed, samt reduceret antigenicitet og immunogenicitet. "Hb-vesikel" er et PEGyleret produkt, der er karakteriseret ved en lang serumhalveringstid og reduceret genkendelse af immunsystemet (Sakai et al., 2001; Sou et al., 2005).

Den kortlivede serum-LEH skyldes ikke kun dens eliminering via det retikuloendoteliale system, men også liposomødelæggelse forårsaget af forskydningskræfter i blodbanen. For at løse dette problem blev en aktinmatrix inkorporeret i den vandige kerne af submikronliposomer, hvilket øgede deres mekaniske styrke. Denne strategi resulterede i en forlænget halveringstid for produktet, kendt som LEAcHb (Li et al., 2005).

En anden gruppe af produkter, der fungerer som erytrocytefterligninger, er bionedbrydelige polymernanopartikler fyldt med hæmoglobin (HbPNP). Det største problem forbundet med deres anvendelse er hurtig fjernelse af fagocytter, enten direkte eller via opsoniner. For at løse dette problem er der udført en række undersøgelser, herunder et eksperiment, der viste, at ændring af overfladeladningen Kationiseret cetyltrimethylammoniumbromid øger halveringstiden for PEGylerede HbPNP'er. Det er blevet observeret, at overfladeladningen har en betydelig effekt på cirkulationstiden for disse produkter – anioniserede HbPNP'er fjernes hurtigt fra blodbanen, hvorimod kationiserede HbPNP'er har en lang halveringstid (Xu et al., 2009).

En anden løsning, der tilbyder biokompatibilitet, er dendrimerer – produkter med en forgrenet molekylstruktur. Syntetiske dendrimerer omfatter polypropylen, poly(aminoammoniumchlorid) og polyester (Scott et al., 2005). Nogle undersøgelser har fremstillet dendrimerer med porphyrin og Fe(II) for at efterligne hæmoglobins funktion. Formen og størrelsen af disse produkter ligner hæmoglobin, og deres evne til at binde og frigive ilt er blevet påvist. Dendrimerer er dog tidskrævende og dyre at producere. Derfor er der udviklet en ny type dendrimerer, såkaldte hyperforgrenede polymerer, som efter passende modifikationer kan bruges som iltbærere, samtidig med at produktionsvanskelighederne reduceres (Twyman og Ge, 2006; Twyman et al., 2012). Dendrimerer bruges også i lægemiddelindkapsling, hvilket antyder deres potentielle anvendelse som kunstige iltbærere gennem hæmoglobinindkapsling (Astruc et al., 2010).

Nanokapsler med en membran bestående af ultratynd polyethylenglycol-polymælkesyre (PEG-PLA), der indeholder polymeriseret hæmoglobin og alle erytrocytenzymer, er også blevet undersøgt som en hæmoglobinbaseret erytrocyterstatning (Chang et al., 2003). Sammenlignet med et tidligere produkt, der kun brugte PLA-membraner, viste denne metode en signifikant stigning i produktets halveringstid på grund af reduceret fagocytose, som bekræftet i musestudier (Chang et al., 2003; Sheng et al., 2009). Den høje cirkulationstid og tilstedeværelsen af enzymatiske systemer, herunder reduktase, er de vigtigste fordele ved dette system. Tilstedeværelsen af det enzymatiske system, især reduktase, forhindrer akkumulering af methemoglobin (Chang et al., 2003).

En ny klasse af materialer til hæmoglobinindkapsling omfatter lipogeler og NHP'er (hydrogel-nanopartikler). NHP'er bruger ikke-biologisk nedbrydelige, men biokompatible

Machine Translated by Google



Fleksible hydrofile polymerer, der indkapsler hæmoglobin i robuste, sfæriske hydrogel-nanopartikler. Talrige komplikationer forbundet med hæmoglobinfrigivelse efter nedbrydning af bionedbrydelige polymerer har næret den voksende interesse for ikke-bionedbrydelige polymerer. Lipogeler er NHP'er indkapslet i et lipiddobbeltlag, der repræsenterer en kombination af en hydrogel og et liposom. De dannes ved fotopolymerisering af poly(N-isopropylacrylamid)- og polyacrylamidmonomerer. Denne tilgang forbedrer den mekaniske styrke af det liposomale system. I bund og grund kombinerer dette produkt fordelene ved en hydrogel og et liposom, der er karakteriseret ved høj hæmoglobinbelastningskapacitet og lav modtagelighed for genkendelse af det retikuloendoteliale system (Patton og Palmer, 2005).

Forbedret hæmoglobinbelastningskapacitet, endda højere end lipogelers og NHP'ers, er blevet påvist i polymersomer, der indkapsler hæmoglobin (PEH). Dette produkt består af bionedbrydelige, biokompatible amfifile diblokcopolymerer og bruges til at indkapsle humant eller animalsk hæmoglobin. PEH'er kan let produceres i store mængder, og deres affinitet for ilt er sammenlignelig med humane erytrocytters.

Den mekaniske styrke og evnen til at ændre størrelse og tykkelse er højere i PEH end i liposomer, og disse produkter kan modstå temperaturer op til 60 °C.

De er stabile i saltvand i flere måneder og i blod i mindst fem dage. Akkumulerende beviser tyder på, at disse produkter kan varsle fremkomsten af en ideel kunstig iltbærer (Arifin og Palmer, 2005; Rameez et al., 2008). I enkeltprotein-nanokapsler er proteinmolekylet indkapslet i et tyndt polymerlag, og det resulterende produkt udviser mekanisk, termisk og pH-stabilitet. Denne metode er også blevet anvendt på hæmoglobin (Hegedüs et al., 2014).

En anden iltbærer blev udviklet af en forskergruppe, hvor hæmoglobin blev konjugeret med bionedbrydelige polymere miceller (Shi et al., 2009). Micellen er en triblokcopolymer. PEG–PMPC–PLA, hvor PEG fungerer som den ydre skal, PMPC (PLA-b-poly(2-methacryloyloxyethylphosphorylcholin)) indeholder propargylgrupper som mellemlag, og PLA er kernelaget. Efter disse miceller er produceret i vandig opløsning, binder Hb-grupper sig til micellerne via propargylgrupper, hvilket gør Hb omgivet og beskyttet af PEG-kæder (Shi et al., 2009).

Den dynamiske udvikling af nanoteknologi og nanomaterialer har skabt nye muligheder inden for forskning i hæmoglobinbaserede iltbærere. Nano-HBOC'er, hæmoglobinbærere udviklet ved hjælp af nanoteknologi, er karakteriseret ved forbedret stabilitet.

strukturelle egenskaber, reduceret vasoaktivitet, forlænget halveringstid og forbedret biokompatibilitet. Trods betydelige fremskridt står nano-HBOC'er dog over for betydelige begrænsninger: de kræver komplekse produktionsprocesser og høje økonomiske omkostninger. Derfor er udvikling af enklere, sikrere og mere omkostningseffektive metoder til produktion af nano-HBOC'er fortsat en vigtig forskningsretning (Zhu et al., 2024).

Det er en betydelig teknologisk udfordring at kopiere funktionerne og egenskaberne af naturlige røde blodlegemer i et Nano-HBOC-design. I øjeblikket er de fleste af disse løsninger stadig på laboratoriestadiet og har endnu ikke nået kliniske forsøg. En omfattende vurdering af Nano-HBOC's potentiale som erstatning for røde blodlegemer

er derfor afgørende. Udviklingen af denne type teknologi kan have en enorm indflydelse på medicinske fremskridt og tilbyde en revolutionerende tilgang til behandling af patienter, der kræver blodtransfusioner, og dermed forbedre livskvaliteten betydeligt (Zhu et al., 2024).

Introduktionen af hæmoglobinholdige nanopartikler har bidraget til at eliminere mange negative bivirkninger, såsom toksicitet forbundet med tilstedeværelsen af frit hæmoglobin, og har også øget ilttransportkapaciteten og -effektiviteten på grund af muligheden for at placere mere hæmoglobin i kapsler (Jahr et al., 2021).

Fordele og ulemper ved kunstige røde blodlegemer er præsenteret i tabel 3.

Machine Translated by Google



Tabel 3

**Fordele og ulemper ved kunstige røde blodlegemer (Jahr et al., 2021)**

| Fordele ved kunstige røde blodlegemer | Ulemper ved kunstige røde blodlegemer |
|---|---|
| ÿLængere tid i cirkulation sammenlignet med perfluorcarbonpræparater og nogle hæmoglobinopløsninger;<br>ÿIngen toksicitet relateret til tilstedeværelsen af frit hæmoglobin i plasma;<br>ÿMulighed for at ændre hæmoglobins funktion i mikrokapsler ved at tilsætte udvalgte erytrocytenzymer;<br>ÿMulighed for samtidig transport af lægemidler i mikrokapsler med hæmoglobin | ÿUtilstrækkelige data om komplikationer såsom komplementaktivering eller mikrokapseleliminering via det retikuloendoteliale system;<br>ÿManglende deltagelse i kliniske forsøg;<br>ÿHøj teknologisk kompleksitet, hvilket forlænger den tid, det tager at udvikle de færdige produkter |

**Fremskridt og udfordringer i udviklingen af kunstigt blod.** I over et århundrede har der været intensiv forskning i gang for at udvikle kunstigt blod, der potentielt kan gavne klinisk medicin. Trods betydelige fremskridt inden for medicinsk videnskab og teknologi er der endnu ikke udviklet en universelt accepteret erstatning for menneskeligt blod (Khan et al., 2020). Nogle af de produkter, der i øjeblikket gennemgår kliniske forsøg, omfatter:

1. ***HemAssist.*** Dette er den første moderne iltbærer udviklet af Baxter (USA) i samarbejde med den amerikanske hær. Produktet var et tetramerisk hæmoglobin, hvor to ÿ-underenheder (ÿ-ÿ) var tværbundet med 2,3-diaspirin, udvundet fra udløbet menneskeblod (Sloan et al., 1999). HemAssist blev godt tolereret af patienter i fase I og II kliniske forsøg. Desuden viste det blodbesparende effekter i fase III-forsøg.

Kirurgiske patienter, der deltog i denne fase, blev imidlertid observeret at have en øget risiko for pankreatitis og myokardieinfarkt. Fase III-traumeforsøg udført i USA viste højere dødelighed i behandlingsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen, selvom dødeligheden i de europæiske forsøg i samme fase var mere jævnt fordelt mellem grupperne. HemAssist-forskningsprogrammet blev afsluttet i 1999 (Sloan et al., 1999; Chen et al., 2023).

2. ***PolyHem.*** PolyHeme er et produkt udviklet af Northfield Laboratories (Evanston, IL, USA) efter krigens afslutning i PolyHeme blev udviklet i Vietnam ved hjælp af udløbet menneskeblod som råmateriale. PolyHeme gennemførte alle faser af kliniske forsøg – fase I, II og III. Produktet hævede effektivt plasmahæmoglobinniveauet hos patienter, der modtog PolyHeme i stedet for allogene humane blodtransfusioner. I fase III kliniske forsøg opfyldte PolyHeme dog ikke kriterierne for 30-dages dødelighed. I maj 2009 afviste FDA produktets ansøgning om biologisk lægemiddellicens. Som følge heraf indgav Northfield Laboratories konkursbegæring, hvilket afsluttede produktets vej til klinisk brug (Chen et al., 2023).

3. ***HemoLink.*** HemoLink blev udviklet af Hemosol Inc. (Mississauga, Canada) som en unik hæmoglobinopløsning indeholdende stabiliserede tetrameriske hæmoglobin A-enheder, der blev tværbundet ved hjælp af polyaldehydpolymerer af o-raffinose (Prempeh og Cheng, 2022). Produktet viste lovende resultater i kliniske fase III-forsøg og reddede livet for nogle patienter. HemoLink blev dog ikke godkendt til markedsføring i Canada. I 2003 stoppede Hemosol de kliniske forsøg og indgav konkursbegæring i 2005 (Jahr et al., 2021).

4. ***Hemopure (Hb-201, Oxyglobin).*** Hemopure blev udviklet af Biopure Corporation (Cambridge, MA, USA) som et kemisk stabiliseret, tværbundet bovint hæmoglobin opløst i saltvandsopløsning, beregnet til brug i mennesker. Biopure udviklede også et analogt produkt kaldet Oxyglobin, godkendt til veterinær brug i hunde i USA i 1997 og i Europa i 1998. Hemopure opnåede

Machine Translated by Google



godkendelse i Sydafrika i 2001 og i Rusland i 2006 (Waters et al., 2022). Derudover har produktet modtaget FDA-godkendelse til udvidet brug i USA.

Hemopure er blevet evalueret i kliniske forsøg inden for kardiologi, hvor det har vist sig at øge koronar iltning og perfusion.
Produktet skiller sig ud ved sin evne til at levere ilt til iskæmisk væv uden behov for pulserende blodgennemstrømning, takket være polymerens lille størrelse og dens unikke evne til at binde ilt i lungerne og frigive det på vævsniveau. Hemopure syntes at være sikkert.

hos patienter under 80 år, som ikke led af alvorlige komorbiditeter.

Desværre gør Biopure Corporation ikke fik fuld FDA-godkendelse til klinisk brug af produktet, hvilket førte til konkursbegæring i 2009. Samme år solgte virksomheden sine aktiver til OPK BioTech (Cambridge, MA, USA), og i 2014 blev produktet opkøbt af Hemoglobin-O2 Therapeutics (Souderton, PA, USA). Den nye ejer fortsatte med at udvikle Hemopure.

En nylig undersøgelse sponsoreret af Hemoglobin-O2 Therapeutics viste, at Hemopure potentielt kunne genoprette cerebral cirkulation og cellefunktion op til fire timer efter død i dyremodeller. Resultaterne, der blev offentliggjort i april 2019-udgaven af tidsskriftet Nature, viste en signifikant reduktion i celledød og genoprettelse af nogle hjernecellefunktioner, herunder spontan synaptisk aktivitet.

Hemopure var en nøglekomponent i processen med at levere ilt til hjernen. Yderligere undersøgelser af dynamikken i celleregenerering efter forlænget global iskæmi bekræftede foreløbige prækliniske og kliniske data, der demonstrerer Hemopures evne til at perfundere organer som nyrer og lever.

Dette tyder på, at Hemopure har potentiale til at erstatte koncentrater af røde blodlegemer ved organtransplantation (Waters et al., 2022; Chen et al., 2023).

5. ***HemO2life.*** HemO2life blev udviklet af Hemarina i Frankrig som et produkt baseret på naturligt ekstracellulært hæmoglobin isoleret fra havormen *Arenicola marina.* Produktets unikke egenskaber gør det til et potentielt nyt terapeutisk middel, der giver vævsiltning i forskellige situationer. (Zal et al., 2022). HemO2life bruges også til at bevare donororganer før transplantation, hvilket understøtter deres funktion i prækliniske og kliniske sammenhænge, og er blevet godkendt i Den Europæiske Union. Produktet har vist sig sikkert som et tilsætningsstof til organbevaringsopløsninger og har også en gavnlig effekt på iskæmi-reperfusionsskade. Det har adskillige potentielle fordele i klinisk praksis og andre anvendelser (Zal et al., 2022).

Den marine ringorm *Arenicola marina* er en meget gammel art, der har eksisteret på Jorden i 450 millioner år og koloniserer de interkystlige områder langs den østlige Atlanterhavskyst, fra Nordsøen til Biarritz. HemO2life har flere unikke egenskaber:

ÿnaturligt ekstracellulært hæmoglobin, polymeriseret, med en molekylvægt, der er cirka 50 gange større end humant hæmoglobin,

ÿfunktionelle iltbindende og -frigivende egenskaber svarende til humant hæmoglobin,

ÿevne til at binde 156 iltmolekyler sammenlignet med 4 i tilfældet med humant hæmoglobin,

ÿnaturlige antioxidante egenskaber på grund af medfødt superoxiddismutase-lignende aktivitet.

I fremtiden håbes det, at HemO2life vil blive godkendt til behandling af anæmi i Den Europæiske Union og andre lande. Dette produkt er også blevet testet på patienter med COVID-19 og har vist sig at øge det arterielle iltindhold, når gasudvekslingen i lungerne var utilstrækkelig, da iltbinding og -frigivelse foregik passivt i en simpel iltgradient. HemO2life kan have forbedret overlevelsesraterne for COVID-19-patienter ved at minimere behovet for endotrakeal intubation, forkorte varigheden af ilttilskud og muliggøre behandling af mange patienter i ventilatorberøvede omgivelser (Lupon et al., 2021).

6. ***Hæmoglobinvesikler (HbV).***
Hæmoglobinvesikler *( HbV)* er strukturelle bærere af hæmoglobin med en cellulær konfiguration, der indeholder en renset og koncentreret hæmoglobinopløsning indesluttet i pegylerede fosfolipidvesikler. HbV har en liposomal konfiguration, og deres partikeldiametre varierer fra 225 til 285 nm, hvilket muliggør neutralisering af potentielt toksiske virkninger.

Machine Translated by Google



hæmoglobinmolekyler takket være et kunstigt lipiddobbeltlag, der imiterer erytrocytcellemembranen (Sakai et al., 2022).

Hæmoglobinvesikler er blevet udbredt beskrevet som en genoplivningsvæske i dyremodeller, såvel som i studier af farmakokinetik, biodistribution, udskillelse, immunrespons og hæmatologi.

Et første klinisk fase I-forsøg på mennesker, udført i 2020-2021, vurderede sikkerheden og farmakokinetikken af HbV. Resultaterne viste, at dette produkt er sikkert og effektivt. HbV kan potentielt bruges som et alternativ til allogen blodtransfusion, såvel som i ilt- og kuliltebehandling, som perfusat til organtransplantation og som fotosensibilisator (Frost et al., 2018; Sakai et al., 2022). Dr. Sakais gruppe i Japan har også fået godkendelse til at udføre et klinisk fase I-forsøg (Sakai et al., 2022).

7. ***Optro.*** Optro blev udviklet af Somatogen Inc. i San Diego, Californien, USA, og Eli Lilly i Indianapolis, Indiana, USA. Det er et genetisk modificeret, rekombinant hæmoglobin tværbundet med glycin. Optro er et produkt fremstillet gennem rekombinant DNA-teknologi, hvor modificerede humane hæmoglobingener blev udtrykt i celler såsom *Escherichia coli* og gær (Jahr et al., 2021; Burhop, 2022).

Visse aminosyresekvenser af naturlige humane hæmoglobingener blev modificeret for at minimere dissociation af hæmoglobinmolekyler til dimerer i blodbanen og for at bevare deres affinitet for ilt ved brug af rekombinant DNA-teknologi. Hæmoglobingenerne blev introduceret i *E. coli*-celler ved hjælp af en plasmidvektor, og ekspressionen af disse gener inducerede produktion af hæmoglobinprotein.

inde i *E. coli-celler.* Denne teknik er ikke billig, og de høje produktionsomkostninger er en af de største udfordringer for masseproduktion af hæmoglobin. Optro var det første produkt i denne kategori (Burhop, 2022).

Fremtidige undersøgelser vil være rettet mod at udvælge forskellige kombinationer af multiple mutationer, der ville begrænse nitrogenoxidopsamling, oxidativ nedbrydning og denaturering uden at påvirke ilttilførslen negativt (Burhop, 2022). Halveringstiden for Optro varierede fra 2 til 19 timer. Selvom produktet var relativt godt tolereret af patienter, opfyldte det ikke FDA's kriterier og blev trukket tilbage i 1999 på grund af opsamling af oxid kvælstof.

8. ***Hemospan.*** Hemospan, udviklet af Sangart Inc. i San Diego, Californien, USA, er humant hæmoglobin konjugeret med polyethylenglycol (PEG), karakteriseret ved øget molekylstørrelse og forbedrede ilt-affinitetsegenskaber. Indledende kliniske forsøg har givet lovende resultater, og Hemospan forårsagede ikke alvorlig vasokonstriktion som andre HBOC-produkter. Dette skyldes konjugering af hæmoglobin til en opløselig PEG-polymer.

På grund af PEG-opløsningernes høje hydreringsniveau har hæmoglobinmolekyler en større molekylær radius, hvilket forhindrer dem i at passere gennem intercellulære forbindelser. Derfor har Hemospan en mindre effekt på optagelsen af nitrogenoxid og forårsager mindre vaskulær konstriktion og hypertension.

Trods lovende resultater opfyldte Hemospan ikke de kliniske krav i fase III-forsøg som bloderstatning og blev trukket tilbage i 2015 (Smani, 2008). I fase I- og II-forsøg blev det godt tolereret af frivillige og patienter uden at forårsage alvorlige bivirkninger såsom hypertension eller gastrointestinale gener. To fase III-forsøg, udført i Europa og USA, sammenlignede Hemospan med Voluven for dets effektivitet i intraoperativ volumenekspansion og forebyggelse af hypotension. Resultaterne af disse undersøgelser levede ikke op til forventningerne, og det menes, at det kliniske forsøgsdesign var utilstrækkeligt. Hemospan blev ikke primært udviklet som en volumenekspander, men som et terapeutisk iltmiddel (Smani, 2008).

9. ***Sanguitate.*** Sanguinate, udviklet af Prolong Inc. i South Plainfield, New Jersey, USA, er en unik form for PEG-modificeret bovint hæmoglobin. Det repræsenterer den seneste generation af hæmoglobinbaserede iltbærere. PEGylering af hæmoglobin under aerobe forhold ændrer dets strukturelle og funktionelle egenskaber betydeligt, aktiverer tetramerdissociation, øger iltaffiniteten og eliminerer iltbindingskooperativitet (Romito et al., 2022).

PEGylering under anaerobe forhold producerer en HBOC med lav iltbindingsaffinitet, der bevarer iltbindingskooperativitet, ikke forårsager hypertension i en dyremodel og forbliver 99 % i plasma i 6 timer.

Machine Translated by Google



I situationer hvor der forekommer meget lave iltspændinger i væv, kan HBOC med høj affinitet optimere ilttilførslen (Romito et al., 2022).

Sanguinats strukturelle egenskaber og ændrede hæmoglobinaffinitet for ilt gør det muligt for det at omgå mikrocirkulationsbarrierer og effektivt levere ilt til iskæmisk væv (Cooper et al., 2021). Sanguinat har også evnen til endogent at levere kulilte, hvilket reducerer inflammation, afbøder iskæmisk reperfusionsskade og aktiverer vasodilatation.

Selvom kun resultater fra fase I-forsøg er blevet offentliggjort, er der også gennemført adskillige fase II-forsøg, hvilket tyder på en mulig risiko for myokardieskade, dog ikke endegyldigt indikerer, at Sanguinate var ansvarlig. Større undersøgelser er nødvendige for yderligere at undersøge denne årsagssammenhæng. Sanguinate er blevet brugt i nødsituationer hos over 100 patienter med svær anæmi, hvor blodtransfusion var kontraindiceret. Yderligere terapeutiske virkninger, såsom antiinflammatoriske, antispasmodiske og plasmavolumenudvidende virkninger, kan gøre Sanguinate nyttig til behandling af lidelser, hvor blod er ineffektivt, såsom slagtilfælde, inflammatoriske sygdomme eller sepsis. Af denne grund omtales Sanguinate mere almindeligt som en genoplivningsvæske (Cooper et al., 2021).

10. ***HemoxiMer.*** HemoxiMer, udviklet fra Apex Bioscience i North Carolina (USA), er et kemisk modificeret humant hæmoglobin, et konjugat af pyrodixaleret hæmoglobin og ethylenpolyolefin (PHP). Af denne grund omtales HemoxiMer undertiden som PHP/HemoxiMer. Oprindeligt udviklet som et præparat til hæmoglobinbaseret iltbehandling, fokuserede det senere på dets anvendelse som et nitrogenoxidfjerner under patologiske tilstande karakteriseret ved høje niveauer af denne gas (Priavalle og De Angelo, 2022).

HemoxiMer har gennemgået kliniske fase I- og II-forsøg, og to fase III-forsøg (et i USA, det andet i EU) er delvist afsluttet.
Desværre blev udviklingen af HemoxiMer stoppet på grund af fase III-svigt. Kliniske forsøg har dog vist, at HemoxiMer udviser aktivitet som en nitrogenoxidfjerner (Wollocko et al., 2022).

11. ***OxyVita.*** OxyVita er næste generations polymeriske HBOC udvundet af bovint hæmoglobin. Det blev oprindeligt opfundet på University of Maryland i 1999 og efterfølgende udviklet af OXYVITA Inc. i Middletown, NY.

OxyVita fremstilles ved hjælp af patenteret *nul-link polymerisationsteknologi,* som bruger aktivatorer i stedet for bindemidler til at skabe en superpolymer bestående af hæmoglobintetramerer. OxyVita er en superpolymer med en molekylvægt på cirka 17 MDa.

Målet med OxyVita var at forbedre ilttilførslen i situationer, hvor transfusion af røde blodlegemer var nødvendig, men ikke tilgængelig eller uønsket. Produktet blev udviklet til at imødegå de udfordringer, der var forbundet med tidligere ineffektive HBOC'er (Wollocko et al., 2022).

OxyVita er blevet testet af mange uafhængige forskerhold på forskellige institutioner i løbet af de sidste to årtier (Abutarboush et al., 2014), og nogle forskningsprojekter er stadig aktivt i gang.

Trods adskillige forsøg og delvise succeser er det fortsat en udfordring at opnå fuld godkendelse af produkter som erstatning for humant blod. Disse teknologier står over for udfordringer relateret til teknologiske, regulatoriske og økonomiske begrænsninger. Yderligere forskning er nødvendig for at udvikle effektive, sikre og tilgængelige løsninger, der imødekommer de voksende kliniske behov.

***Udvalgte aspekter af forskning i kunstigt blod: Begrænsninger, fremskridt og udviklingsmuligheder.*** Trods avanceret forskning i kunstigt blod er denne teknologi endnu ikke i stand til fuldt ud at erstatte alle funktionerne i menneskeblod, især med hensyn til effektiv ilttransport til væv, hvilket er en grundlæggende funktion af blod. Selvom resultaterne af den hidtidige forskning er lovende, er der endnu ikke udviklet en fuldstændig sikker erstatning. Blodprodukter fører ofte til alvorlige helbredskomplikationer.

***Bivirkninger og begrænsninger ved bloderstatninger:***

ÿPerfluorcarbonforbindelser – Metabolitter af disse stoffer kan forblive i kroppen i mange måneder, hvilket er forbundet med risiko for lavt antal blodplader, feber og

Machine Translated by Google



øger risikoen for slagtilfælde. De er også karakteriseret ved en kort holdbarhed og begrænset effektivitet i ilttransport (Pidcoke et al., 2022)

ÿHæmoglobinbaserede erstatninger – Hæmoglobinbaserede præparater forårsager vasokonstriktion, hvilket fører til vævshypoksi og systemisk og pulmonal hypertension. Desuden intensiverer disse erstatninger produktionen af frie iltradikaler, hvilket bidrager til oxidativ stress. Andre bivirkninger omfatter nefrotoksicitet, gastrointestinale forstyrrelser og influenzalignende symptomer (Yu et al., 2009; Khan et al., 2020).

Begrænsningerne ved bloderstatninger omfatter også deres korte virkningsvarighed – de fleste hæmoglobinbaserede præparater forbliver kun i kroppen i 20-30 timer,
hvorimod fuldblod kan fungere i cirka 34 dage. Derudover kan disse erstatninger ikke gentage blodets evne til at bekæmpe infektion og danne blodpropper, hvilket begrænser deres anvendelse til kortvarige interventioner (Baron, 1999).

***Fremskridt inden for forskning i kunstigt blod.*** Trods de mange udfordringer forbundet med at udvikle en fuldgyldig erstatning for menneskeligt blod fortsætter forskningen, og nye teknologiske og bioteknologiske løsninger viser lovende egenskaber.

1. ***Erythromer –*** Innovativ biosyntetisk hæmoglobin i form af lipid-peptid nanokapsler, der indkapsler humant hæmoglobin. Dette produkt er kendetegnet ved en lang holdbarhed og muligheden for hurtig rekonstituering, hvilket gør det særligt nyttigt i kampforhold. Erythromer er i øjeblikket i præklinisk udvikling, og kliniske forsøg er planlagt til udgangen af 2024 (ErythroMer, 2024).

2. ***NanoSanguis –*** En polsk virksomhed udvikler syntetiske mikropartikler, der imiterer erytrocytter, som kan fungere som en midlertidig erstatning for menneskeblod i tilfælde af betydeligt tab af blod (https://nawa.gov.pl; https://ec.europa.eu/).

3. ***Alternative kilder til hæmoglobin –*** Hæmoglobin udvundet fra hvirvelløse organismer såsom regnorme *(Lumbricus terrestris)* og marine børsteorme *(Arenicola marina) er af interesse.*

Hæmoglobinet i disse organismer mangler en cellemembran, hvilket gør det til en potentiel bærer af ilt i menneskeblod.

Foreløbige undersøgelser har vist dets sikkerhed i forsøgsdyr (Batool et al., 2021).

*Arenicola marina* hæmoglobin (M101), kommercielt kendt som HEMO2life® produceret af Hemarina (Morlaix, Frankrig), leverer effektivt ilt *in vivo* (Le Gall et al., 2014; Moon-Massat et al., 2017). Undersøgelser har vist, at det ikke forårsager oxidation, vasokonstriktion eller hypertension (Rousselot et al., 2006; Tsai et al., 2012). På grund af de store hæmlommer i *A. marina hæmoglobinmolekylet* frigives ilt let og passivt (Gow et al., 2005; Xu et al., 2006).

Det skal bemærkes, at *A. marina* hæmoglobin har en signifikant højere affinitet for ilt end humant hæmoglobin, hvilket skyldes dets lavere p50- værdi på 7,05 ± 0,93 mmHg.
Som følge heraf er dens iltleverende kapacitet rettet mod mere hypoksiske miljøer (Elmer et al., 2012). Interessant nok er p50- værdien af M101 sammenlignelig med p50- værdien af humant hæmoglobin HbA i erytrocytter, og dens kooperativitet viser også lignende egenskaber (Elmer et al., 2012; Batool et al., 2021).

M101 har vist sin effektivitet som et tilsætningsstof til organkonserveringsopløsninger under både statiske og perfusionsforhold under organtransplantation. Talrige *in vivo*- studier

Studier i prækliniske modeller, herunder forskellige organer såsom hjertet (Mallet et al., 2014), nyrerne (Jia et al., 2004; Alix et al., 2020), leveren (Lemaire et al., 2019), bugspytkirtlen (Thuillier et al., 2011) og lungen (Glorion et al., 2018), har bekræftet M101's evne til at opretholde og forbedre transplantatets levedygtighed og funktion.

Sikkerheden og effekten af M101 blev også bekræftet i det kliniske forsøg med OXYOP (Clinical Trial Registry No.
NCT 02652520), som omhandlede en nyretransplantationsprocedure. I dette studie blev HEMO2life® – et medicinsk udstyr i klasse III indeholdende M101 (1 g/L) – tilsat konserveringsopløsningen (Le Meur et al., 2020). Det er vigtigt at bemærke, at der ikke blev observeret nogen immunologiske, allergiske eller protrombotiske virkninger forbundet med brugen af M101. Desuden reducerede brugen af M101 risikoen for forsinket transplantatfunktion og forbedrede nyrefunktionen (Le Meur et al., 2020). Disse resultater bekræfter sikkerheden og effekten af M101 og indikerer dets potentielle kliniske anvendelser. Derudover er M101 blevet foreslået som en umiddelbar erstatning for

Machine Translated by Google



bloddonation til sårede amerikanske soldater (Sen Gupta, 2019).

Et interessant eksempel på HEMO2life® var dets anvendelse til at beskytte et ansigtstransplantat under en total ansigtstransplantation. I januar 2018 blev transplantationen udført ved hjælp af et transplantat beskyttet med HEMO2life®. Operationen var vellykket, og 30 måneder efter proceduren er patienten stadig i god tilstand uden tegn på transplantatafstødning (Lantieri et al., 2020). For nylig er M101 også blevet foreslået som en "molekylær ventilator", en potentiel støtte til COVID-19-patienter i kampen mod hypoxæmi (Lupon et al., 2021).
Forskning i denne hypotese kan være afgørende for at udvikle en potentiel terapeutisk strategi til bekæmpelse af COVID-19-krisen.

På grund af dens interessante Oÿ-transportkapacitet kræver M101's potentiale som ilttransportør i forskellige hypoxi-relaterede patologier detaljerede undersøgelser.
Desuden bør dets potentiale som terapeutisk iltbærer i situationer forbundet med massiv blødning, såsom ulykker, terrorangreb eller krigsskader, undersøges grundigt. Den potentielle anvendelse af M101 som et midlertidigt eller nødalternativ til at reducere de negative bivirkninger af patologier, der kræver hyppige blodtransfusioner, kræver yderligere undersøgelse. I betragtning af de nyligt opdagede antiinflammatoriske og antibakterielle egenskaber ved denne forbindelse er yderligere forskning i dens terapeutiske potentiale i behandlingen af inflammatoriske og infektionssygdomme nødvendig (Batool et al., 2021).

For at kunstigt blod kan være sikkert og effektivt, er passende metoder til at forbedre dets stabilitet og reducere toksicitet afgørende. En af de vigtigste tilgange er kemisk modifikation af hæmoglobin, for eksempel gennem PEGylering, hvilket øger dets stabilitet og reducerer immunogenicitet, hvilket reducerer risikoen for bivirkninger. En anden løsning er brugen af nanoteknologi til at indkapsle hæmoglobin i biokompatible bærere, hvilket forhindrer dets toksiske oxidation og forlænger dets varighed i kroppen (Gomes et al., 2024).

Bedre buffersystemer spiller en afgørende rolle i pH-regulering og eliminering af frie radikaler, der kan føre til cytotoksicitet. Dette gør det muligt reducerer den negative indvirkning af kunstigt blod på kroppen. Desuden muliggør optimering af sammensætningen af perfluorcarboner forbedret iltopløselighed, samtidig med at risikoen for bivirkninger minimeres. Sammen bidrager disse metoder til at øge effektiviteten og sikkerheden af kunstigt blod og bringer dets praktiske anvendelse i medicin tættere på (Gomes et al., 2024).

***Potentielle anvendelser af bloderstatninger.*** Forskning i bloderstatninger tyder på, at de kan anvendes inden for mange områder af medicin og videnskab, herunder:

ÿbehandling af hjerneskader og myokardieiskæmi,

ÿforbedring af vævsiltningen ved kronisk arteriel insufficiens,

ÿekstrakorporal perfusion af organer beregnet til transplantation,

ÿøgning af effektiviteten af strålebehandling mod kræft ved at forbedre tumorens iltning (Dong og Stowell, 2002).

Produktionen af kunstigt blod er i øjeblikket en dyr proces, hvilket er en af de største udfordringer i kommercialiseringen af det. Omkostningerne ved dyrkning af røde blodlegemer fra stamceller er høje på grund af behovet for specialiserede dyrkningsmedier og den langvarige cellemultiplikationsproces. Desuden kræver teknologier baseret på syntetiske iltbærere dyr forskning i deres stabilitet og sikkerhed.

I øjeblikket overstiger produktionen af en enhed kunstigt blod omkostningerne ved standardtransfusioner betydeligt. Teknologiske fremskridt og øget produktionsskala kan dog reducere disse omkostninger i fremtiden. Yderligere investeringer i innovative fremstillingsmetoder og optimerede produktionsprocesser er også nødvendige. På lang sigt kan kunstigt blod blive en omkostningseffektiv løsning, især i betragtning af den stigende efterspørgsel efter sikre alternativer til traditionelle transfusioner.

***Udviklingsmuligheder.*** Trods tidligere tilbageslag fortsætter forskningen i kunstigt blod. Fremtiden for denne teknologi kan ikke blot omfatte udvikling af effektive og sikre bloderstatninger, men også udvikling af innovative løsninger såsom kunstige blodplader, hvide blodlegemer og røde blodlegemer produceret af stamceller. Disse innovationer kan udgøre

Machine Translated by Google



en reaktion på aktuelle problemer relateret til toksicitet og begrænset effektivitet af eksisterende præparater (Kresie, 2001; Sarkar, 2008; Gomes et al., 2024).

Udviklingen af teknologi til kunstigt blod kræver Der er intensiv forskning i gang for at øge effektiviteten af syntetiske iltbærere, optimere bioteknologisk erytrocytproduktion og forfine biomimetiske løsninger baseret på nanoteknologi. Fremskridt på disse områder kan bidrage til skabelsen af alternative blodkilder med høj klinisk effekt og brede medicinske anvendelser (Gomes et al., 2024).

Nøgleteknologier, der kræver udvikling, omfatter syntetiske iltbærere, bioteknologisk produktion af røde blodlegemer og brugen af nanoteknologi og biomaterialer. Syntetiske iltbærere, såsom perfluorcarboner og rekombinant hæmoglobin, repræsenterer en af de mest lovende metoder til at erstatte naturlige røde blodlegemer. Deres begrænsede iltbærende kapacitet, der kan sammenlignes med naturlige røde blodlegemer, og deres korte cirkulationstid i kroppen udgør dog betydelige teknologiske barrierer.

Yderligere forfining af disse forbindelser er nødvendig for at øge deres effektivitet og reducere bivirkninger (Gomes et al., 2024).

Bioteknologisk produktion af erytrocytter fra stamceller er en anden innovativ strategi, men implementeringen af den i klinisk skala står over for alvorlige vanskeligheder.
De største udfordringer omfatter lav effektivitet i blodcelleproduktionen og høje dyrkningsomkostninger. Optimering af celleformeringsprocesser, produktionsautomatisering og udvikling af mere effektive bioreaktorer kan forbedre omkostningseffektiviteten af denne teknologi betydeligt (Gomes et al., 2024).

Nanoteknologi og biomaterialer repræsenterer en lovende tilgang til udvikling af biomimetiske erytrocytter, der kan efterligne de naturlige funktioner af røde blodlegemer. Deres stabilitet og kompatibilitet med immunsystemet er dog fortsat centrale udfordringer, der kræver yderligere forskning. Især skal innovative beskyttende belægninger udvikles, og deres struktur skal optimeres for at sikre passende funktionalitet og sikkerhed (Gomes et al., 2024).

***Udfordringer og begrænsninger i udviklingen af erstatninger for røde blodlegemer.*** Alle Erstatninger for røde blodlegemer, der hidtil er blevet klinisk testet, indeholder komponenter, der ikke er cellulære strukturer. De grundlæggende mekanismer for ilttransport adskiller sig fra dem, der forekommer under fysiologiske forhold. Disse erstatninger forsvinder fra kredsløbssystemet efter flere timer eller i bedste fald flere dage, hvilket begrænser deres praktiske anvendelse betydeligt. Der mangler omfattende data om deres sikkerhed (Kim og Greenburg, 2004; Cabrales og Intaglietta, 2013). Kliniske forsøg kræver ekstrem forsigtighed. Det er vanskeligt at vurdere effektiviteten af disse præparater på grund af manglen på universelt accepterede evalueringskriterier. Ingen af de aktuelt testede præparater er blevet godkendt til rutinemæssig brug hos mennesker i Polen, Vesteuropa eller USA (Cabrales og Intaglietta, 2013).

Hemopure, udviklet af Biopure Corp., indeholder kemisk stabiliseret, tværbundet bovint (ko) hæmoglobin i saltvandsopløsning og er beregnet til brug hos mennesker. Virksomheden udviklede også et lignende produkt under handelsnavnet Oxyglobin til veterinær brug hos hunde. Oxyglobin er godkendt i USA og Europa og blev introduceret på veterinærklinikker og hospitaler i marts 1998.

Hemopure er blevet godkendt i Sydafrika og Rusland (Sprung et al., 2002; Jahr et al., 2021; Chen et al., 2023). Det er værd at bemærke, at andre klinisk godkendte produkter tidligere har eksisteret, men deres salg blev ophørt på grund af bivirkninger (Chen et al., 2023).

Blandt hæmoglobinbaserede ilttilførselsprodukter er HemAssist, PolyHeme, Hemolink, Hemospan og Hemoximer udgået. Hemopure er godkendt til klinisk brug i Rusland og Sydafrika, og dets søsterprodukt, Oxyglobin (samme formulering som Hemopure, men under et andet mærkenavn), er godkendt til veterinær brug.

i USA og Den Europæiske Union (Jahr et al., 2021). HemO2life® har for nylig modtaget godkendelse til brug i organbevarelse under transplantation i Den Europæiske Union, og dets udviklere søger godkendelse til behandling af svær anæmi. OxyVita- og Sanguinate-produkterne er fortsat i aktive kliniske forsøg.

Machine Translated by Google



Det er håbet, at de næste 10-20 år vil bringe en dynamisk udvikling inden for iltbehandling (Chen et al., 2023).

Udviklingen af kunstige røde blodlegemer har stået over for betydelige udfordringer, primært på grund af bivirkninger såsom toksicitet. Adskillige produkter har fået betinget godkendelse i Rusland og Afrika, men deres anvendelse er forbundet med høje risici, med dødeligheder på ca. 50 % (Kim et al., 2008).

**Oversigt**

Kunstigt blod, eller erstatninger for røde blodlegemer, repræsenterer et lovende alternativ til traditionelle blodtransfusioner, især i situationer, hvor adgangen til blod er begrænset, eller transfusion er umulig. Trods mange års intensiv forskning har udviklingen af kunstigt blod stødt på adskillige udfordringer relateret til både produktionsteknologi og sikkerhed og effektivitet. Eksisterende erstatninger for røde blodlegemer, der har bestået kliniske forsøg, er karakteriseret ved adskillige begrænsninger, der stadig forhindrer deres udbredte anvendelse inden for medicin.

Nuværende erstatninger for røde blodlegemer er baseret på komponenter uden en cellulær struktur, hvilket er en fundamental forskel i forhold til naturlige blodlegemer.
Disse syntetiske erstatninger udfører ilttransportfunktioner, men de mekanismer, de anvender, adskiller sig væsentligt fra de fysiologiske processer, der forekommer i menneskekroppen. Deres effektivitet i ilttransport er lavere, og deres varighed i kredsløbssystemet er også kort.

De fleste erstatninger forsvinder fra kroppen inden for et par timer, og i bedste fald –
efter et par dage, hvilket begrænser deres praktiske anvendelse inden for medicin betydeligt.

Manglen på omfattende data om sikkerheden ved bloderstatninger er et andet alvorligt problem. Selvom nogle præparater er blevet godkendt til brug i udvalgte lande, såsom Sydafrika eller Rusland, deres langsigtede sikkerhed og indvirkning på kroppen forbliver ufuldstændigt forstået. Dette kræver yderligere forskning, som skal udføres med ekstrem forsigtighed for at undgå at udsætte patienter for alvorlige bivirkninger. Det er også vanskeligt at vurdere effektiviteten af kunstigt blod på grund af manglen på universelt anerkendte kriterier for evaluering af sådanne produkter. Til dato er der ikke udviklet klare standarder, der muliggør sammenligning af effektiviteten af forskellige erstatninger for røde blodlegemer.

Trods disse vanskeligheder blev nogle præparater, såsom Hemopure, udviklet af Biopure Corp. har opnået en vis succes. Hemopure, som indeholder tværbundet bovint hæmoglobin i en saltvandsopløsning, er blevet godkendt til brug i Sydafrika og Rusland, selvom dets anvendelse stadig indebærer risici. Derudover er Oxyglobin, beregnet til veterinær brug, blevet godkendt i USA og Europa til brug hos hunde.

Det er også vigtigt at bemærke, at andre kunstige blodprodukter har fået godkendelse tidligere, men deres salg blev stoppet på grund af bivirkninger, såsom toksicitet. Til dato er intet produkt blevet godkendt til udbredt brug hos mennesker af relevante myndigheder, såsom FDA.

Den nuværende status for teknologi til erstatning af røde blodlegemer indikerer behovet for yderligere udvikling og søgning efter nye, mere stabile og sikre produkter.
Der er mange potentielle muligheder for at forbedre kvaliteten af kunstigt blod. Udfordringer relateret til toksicitet, holdbarhed og produktionsomkostninger er dog fortsat vanskelige at overvinde. Selvom kunstigt blod tilbyder et enormt potentiale inden for medicin, kan dets fulde udbredte anvendelse derfor kræve mange års forskning og yderligere teknologisk udvikling.

## Finansiering / Finansiering

ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ / Denne undersøgelse modtog ingen ekstern finansiering.

## Se mere information / Erklæring om datatilgængelighed

På anmodning fra forfatterne / Datasættet er tilgængeligt på anmodning fra forfattere.

Machine Translated by Google



**Information om institutionen / Erklæring fra den institutionelle bedømmelsesnævn**
Ikke relevant.

**Vær opmærksom på udviklingen af samtykkeerklæringen / informeret samtykkeerklæring**
Ikke relevant.

**Interessekonflikter**
Forfatterne erklærer, at der ikke er nogen konflikter af interesse.

## Referencer


Abutarboush, R., Aligbe, C., Pappas, G., Saha, B., Arnaud, F., Haque, A., Auker, C., McCarron, R., Scultetus, A., & Moon-Massat, P. (2014). Virkninger af den iltbærende opløsning OxyVita C på cerebral mikrocirkulation og systemisk blodtryk hos raske rotter. *Journal of functional biomaterials,* 5(4), 246–258. https://doi.org/10.3390/jfb5040246

Alix, P., Val-Laillet, D., Turlin, B., Ben Mosbah, I., Burel, A., Bobillier, E., Bendavid, C., Delpy, E., Zal, F., Corlu, A., & Boudjema, K. (2020). Tilsætning af iltbæreren M101 til en kold opbevaringsopløsning kunne være et alternativ til HOPE til konservering af levertransplantater. *JHEP reports: innovation in hepatology,* 2(4), 100119. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100119

Amberson, W. R., Jennings, J. J., & Rhode, C. M. (1949). Klinisk erfaring med hæmoglobin-saltvandsopløsninger. *Journal of Applied Physiology,* 1(7), 469–489. https://doi.org/10.1152/jappl.1949.1.7.469

Amberson, W. R., Mulder, A. G., Steggerda, F. R., Flexner, J., & Pankratz, D. S. (1933). Pattedyrsliv uden røde blodlegemer. *Science (New York, NY),* 78(2014), 106–107. https://doi.org/10.1126/science.78.2014.106

Arifin, D. R., & Palmer, A. F. (2005). Polymersomindkapslet hæmoglobin: en ny type iltbærer. *Biomacromolecules,* 6(4), 2172–2181. https://doi.org/10.1021/bm0501454

Kunstigt blod fra Warszawas teknologiske universitet. https://nawa.gov.pl/en/snapy/kunstigt-blod-fra-Warszawas-teknologiske-universitet

Astruc, D., Boisselier, E., & Ornelas, C. (2010). Dendrimerer designet til funktioner: fra fysiske, fotofysiske og supramolekylære egenskaber til anvendelser inden for sensing, katalyse, molekylær elektronik, fotonik og nanomedicin. *Chemical reviews,* 110(4), 1857–1959. https://doi.org/10.1021/cr900327d

Azuma, H., & Sakai, H. (2019). [Translationel forskning i kunstige røde blodlegemer (hæmoglobinvesikler)] [Rinsho ketsueki]. *The Japanese journal of clinical hematology,* 60(9), 1084–1091. https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.1084

Baron, J. F. (1999). Bloderstatninger. Hæmoglobinbehandling i klinisk praksis. *Critical care (London, England),* 3(5), R99–R102. https://doi.org/10.1186/cc365

Batool, F., Delpy, E., Zal, F., Leize-Zal, E., & Huck, O. (2021). Terapeutisk potentiale af hæmoglobin udvundet fra havormen *Arenicola marina* (M101): En litteraturgennemgang af en banebrydende innovation. *Marine drugs,* 19(7), 376. https://doi.org/10.3390/md19070376

Biro, G. P., & Blais, P. (1987). Perfluorcarbonbloderstatninger. *Kritiske anmeldelser inden for onkologi/hæmatologi,* 6(4), 311–374. https://doi.org/10.1016/s1040-8428(87)80018-5.

Machine Translated by Google



Bloch, E. M., Vermeulen, M., & Murphy, E. (2012). Sikkerhed ved blodtransfusioner i Afrika: en litteraturgennemgang af infektionssygdomme og organisatoriske udfordringer. *Transfusion medicine reviews,* 26(2), 1 180. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2011.07.006

Bobofchak, K. M., Mito, T., Texel, S. J., Bellelli, A., Nemoto, M., Traystman, R. J., Koehler, R. C., Brinigar, W. S., & Fronticelli, C. (2003). Et rekombinant polymert hæmoglobin med konformationelle, funktionelle og fysiologiske karakteristika for en *in vivo* O2- transportør. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology,* 285(2), H549–H561. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00037.2003

Bonsen, P., Laver, M., Morris, K., opfindere; Alza Corporation, cessionar. Ny polymeriseret, tværbundet, stromafrit hæmoglobin. USA, 1975

Bowman, R. J. (1983). Erstatninger for røde blodlegemer og kunstigt blod. *Human pathology,* 14(3), 218–220. https://doi.org/10.1016/s0046-8177(83)80020-3

Boykins, R. A., Buehler, P. W., Jia, Y., Venable, R., & Alayash, A. I. (2005). O-raffinose-tværbundet hæmoglobin mangler stedspecifik kemi i det centrale hulrum: strukturelle og funktionelle konsekvenser af beta93Cys-modifikation. *Proteins,* 59(4), 840–855. https://doi.org/10.1002/prot.20453

Browdie, D., & Smith, H. (1975). Stroma-frit hæmoglobin. Forenklet fremstilling og *in vivo* og *in vitro* effekter på koagulation hos kaniner. *American journal of surgery,* 129(4), 365–368. https://doi.org/10.1016/0002-9610(75)90178-6

Bunn, H. F., & Jandl, J. H. (1968). Nyrernes håndtering af hæmoglobin. *Transactions of the Association of American Physicians,* 81, 147–152.

Burhop K. (2022). Udvikling af rekombinante hæmoglobinbaserede iltbærere-Somatogen: Studier og erfaringer. I: Liu H., Kaye AD, Jahr JS, redaktører. Bloderstatninger og iltbioterapeutik. Springer

Cabrales, P., & Intaglietta, M. (2013). Bloderstatninger: udvikling fra ikke-bærende til ilt- og gasbærende væsker. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992),* 59(4), 337–354. https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318291fbaa

Carmichael, F. J., Ali, A. C., Campbell, J. A., Langlois, S. F., Biro, G. P., Willan, A. R., Pierce, C. H., & Greenburg, A. G. (2000). En fase I-undersøgelse af oxideret raffinose-tværbundet humant hæmoglobin. *Intensivmedicin,* 28(7), 2283–2292. https://doi.org/10.1097/00003246-200007000-00017

Chang, T. M. (1992). Bloderstatninger baseret på modificeret hæmoglobin fremstillet ved indkapsling eller tværbinding: en oversigt. *Biomaterialer, kunstige celler og immobiliseringsbioteknologi: officielt tidsskrift for International Society for Artificial Cells and Immobilization Biotechnology,* 20(2-4), 159–179. https://doi.org/10.3109/10731199209119634

Chang, T. M. (2003). Fremtidige generationer af erstatninger for røde blodlegemer. *Journal of internal medicin,* 253(5), 527–535. https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01151.x

Chang, T. M. (2006). Bloderstatninger baseret på nanobioteknologi. *Trends in biotechnology,* 24(8), 372–377. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.06.005

Chang, T. M., Powanda, D., & Yu, W. P. (2003). Analyse af polyethylen-glycol-polylactid nanodimensionelle kunstige røde blodlegemer til opretholdelse af systemiske hæmoglobinniveauer og forebyggelse af methemoglobindannelse. *Kunstige celler, bloderstatninger og immobiliseringsbioteknologi,* 31(3), 231–247. https://doi.org/10.1081/bio-120023155

Machine Translated by Google



Chen, J. Y., Scerbo, M., & Kramer, G. (2009). En gennemgang af bloderstatninger: undersøgelse af historik, kliniske forsøgsresultater og etik vedrørende hæmoglobinbaserede iltbærere. *Clinics (Sao Paulo, Brasilien),* 64(8), 803–813. https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000800016

Chen, J., Pan, H., Lanza, G. M., & Wickline, S. A. (2013). Perfluorcarbon-nanopartikler til fysiologisk og molekylær billeddannelse og terapi. *Advances in chronic kidney disease,* 20(6), 466–478. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.004

Chen, L., Yang, Z., & Liu, H. (2023). Hæmoglobinbaserede iltbærere: Hvor er vi nu i 2023? *Medicina (Kaunas, Litauen),* 59(2), 396. https://doi.org/10.3390/medicina59020396

Clark, L. C., Jr., & Gollan, F. (1966). Overlevelse af pattedyr, der indånder organiske væsker i ligevægt med ilt ved atmosfærisk tryk. *Science (New York, NY),* 152(3730), 1755–1756. https://doi.org/10.1126/videnskab.152.3730.1755

Cohn, C. S., & Cushing, M. M. (2009). Iltbehandling: sikkerheden ved brug af perfluorcarboner og bloderstatninger. *Critical care clinics,* 25(2). https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.007

Cooper, C. E., Bird, M., Sheng, X., Choi, J. W., Silkstone, G. G. A., Simons, M., Syrett, N., Piano, R., Ronda, L., Bettati, S., Paredi, G., Mozzarelli, A., & Reeder, B. J. (2021). Stabilitet af maleimid-PEG og monosulfon-PEG-konjugering til en ny konstrueret cystein i den humane hæmoglobin-alfa-subenhed. *Grænser inden for kemi,* 9, 707797. https://doi.org/10.3389/fchem.2021.707797

Dellinger, E. P., & Anaya, D. A. (2004). Infektiøse og immunologiske konsekvenser af blodtransfusion. *Critical care (London, England),* 8 Suppl. 2(Suppl. 2), S18–S23. https://doi.org/10.1186/cc2847

Dong, Q., & Stowell, C. P. (2002). Bloderstatninger. Hvad de er, og hvordan de kan bruges. *Amerikansk tidsskrift for klinisk patologi,* 118 Suppl., S71–S80. https://doi.org/10.1309/6P2J-2B1K-GU0T-M5PR

Elmer, J., Palmer, A. F., & Cabrales, P. (2012). Ilttilførsel under ekstrem anæmi med ultrarent hæmoglobin fra regnorme. *Life sciences,* 91(17-18), 852–859. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.036

ErythroMer: Nanoskala biosyntetisk erstatning for røde blodlegemer, 2024. Projektnummer 5R44HL135965-05; Tidligere nummer 2R44HL135965-04; Kontakt PI/projektleder: ALP, ESMA; Modtagerorganisation: KALOCYTE, INC. Tilgængelig: https://reporter.nih.gov/project-details/10844356#details

Faggiano, S., Ronda, L., Bruno, S., Abbruzzetti, S., Viappiani, C., Bettati, S., & Mozzarelli, A. (2022). Fra hæmoglobinallosteri til hæmoglobinbaserede iltbærere. *Molecular aspects of medicine,* 84, 101050. https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101050

Fronticelli, C., & Koehler, R. C. (2009). Design af rekombinante hæmoglobiner til brug i transfusionsvæsker. *Critical care clinics,* 25(2). https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.010

Frost, A. T., Jacobsen, I. H., Worberg, A., & Martínez, J. L. (2018). Hvordan syntetisk biologi og metabolsk manipulation kan øge dannelsen af kunstigt blod ved hjælp af mikrobielle produktionsværter. *Frontiers in bioengineering and biotechnology,* 6, 186. https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00186

Gasparovic Babic, S., Krsek, A., & Baticic, L. (2024). Frivillig bloddonation i moderne sundhedsvæsen: Tendenser, udfordringer og muligheder. *Epidemiology (Basel, Schweiz),* 5(4), 770–784. https://doi.org/10.3390/epidemiologia5040052

Machine Translated by Google



Glorion, M., Polard, V., Favereau, F., Hauet, T., Zal, F., Fadel, E., & Sage, E. (2018). Forebyggelse af iskæmi-reperfusionslungeskade under statisk kuldekonservering ved tilskud af standardkonserveringsopløsning med HEMO2life® i en lungetransplantationsmodel fra svin. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology,* 46(8), 1773–1780. https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1392315

Gomes, F. L., Jeong, S. H., Shin, S. R., Leijten, J., & Jonkheijm, P. (2024). Udvikling af syntetiske erytrocytter som næste generations bloderstatninger. *Avancerede funktionelle materialer,* 34(28), 2315879. https://doi.org/10.1002/adfm.202315879

Gow, A. J., Payson, A. P., & Bonaventura, J. (2005). Hæmoglobiner hos hvirvelløse dyr og nitrogenoxid: hvordan hæmlommestrukturen styrer reaktivitet. *Journal of inorganic biochemistry,* 99(4), 903–911. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.12.001

Graves, P. E., Henderson, D. P., Horstman, M. J., Solomon, B. J., & Olson, J. S. (2008). Forbedring af stabilitet og ekspression af rekombinant humant hæmoglobin i *E. coli:* Fremskridt i udviklingen af en rekombinant HBOC-kilde. *Biochimica et biophysica acta,* 1784(10), 1471–1479. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.04.012

Retningslinjegennemgangskomité. Mod 100% frivillig bloddonation: En global handlingsramme. Verdenssundhedsorganisationen; Genève, Schweiz: 2010. [(tilgået den 7. oktober 2024)]. Tilgængelig online: https://www.who.int/publications/i/item/9789241599696

Haldar, R., Gupta, D., Chitranshi, S., Singh, M. K., & Sachan, S. (2019). Kunstigt blod: En futuristisk dimension af moderne transfusionsvidenskab. *Kardiovaskulære og hæmatologiske midler i medicinsk kemi,* 17(1), 11–16. https://doi.org/10.2174/1871525717666190617120045

Hegedüs, I., Dojcsak, É.K.-T., Szalai, A.J., et al. (2014). Enkeltstående hæmoglobin-nanokapsler som testmaterialer til kunstigt blod. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering,* 58(suppl.), 11.

Highsmith, F. A., Driscoll, C. M., Chung, B. C., Chavez, M. D., Macdonald, V. W., Manning, J. M., Lippert, L. E., Berger, R. L., & Hess, J. R. (1997). En forbedret proces til produktion af sterile modificerede hæmoglobinopløsninger. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization,* 25(3), 257–268. https://doi.org/10.1006/biol.1997.0096

Hill, S. E., Gottschalk, L. I., & Grichnik, K. (2002). Sikkerhed og foreløbig effekt af hæmoglobinraffiner hos patienter, der gennemgår koronar bypassoperation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia,* 16(6), 695–702. https://doi.org/10.1053/jcan.2002.128416

Hoffman, S. J., Looker, D. L., Roehrich, J. M., Cozart, P. E., Durfee, S. L., Tedesco, J. L., & Stetler, G. L. (1990). Ekspression af fuldt funktionelt tetramerisk humant hæmoglobin i *Escherichia coli. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 87(21), 8521–8525. https://doi.org/10.1073/pnas.87.21.8521

InformedHealth.org [Internet]. Köln, Tyskland: Institut for Kvalitet og Effektivitet i Sundhedsvæsenet (IQWiG); 2006-. Kort fortalt: Hvad gør blod? [Opdateret 16. marts 2023]. Tilgængelig fra: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279392/

Jägers, J., Wrobeln, A., & Ferenz, K. B. (2021). Perfluorcarbonbaserede iltbærere: fra fysik til fysiologi. Pflugers Archiv: European journal of physiology, 473(2), 139–150. https://doi.org/10.1007/s00424-020-02482-2

Machine Translated by Google



Jahr, J. S., Guinn, N. R., Lowery, D. R., Shore-Lesserson, L., & Shander, A. (2021). Bloderstatninger og iltbehandling: En gennemgang. *Anæstesi og smertelindring,* 132(1), 119–129. https://doi.org/ 10.1213/ANE.0000000000003957

Jahr, J. S., Walker, V., & Manoochehri, K. (2007). Bloderstatninger som farmakoterapier i klinisk praksis. *Current opinion in anaesthesiology,* 20(4), 325–330. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328172225a

Jansman, M. M. T., & Hosta-Rigau, L. (2018). Nylige og fremtrædende eksempler på nano- og mikroarkitekturer som hæmoglobinbaserede iltbærere. *Advances in colloid and interface science,* 260, 65–84. https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.08.006

Jia, Y., Ramasamy, S., Wood, F., Alayash, A. I., & Rifkind, J. M. (2004). Krydsbinding med O-raffinose sænker ilt-affinitet og stabiliserer hæmoglobin i en ikke-kooperativ T-tilstandskonformation. *The Biochemical journal,* 384(Pt 2), 367–375. https://doi.org/10.1042/BJ20040612

Kakaei, N., Amirian, R., Azadi, M., Mohammadi, G., & Izadi, Z. (2023). Perfluorcarboner: Et perspektiv på teranostiske anvendelser og udfordringer. *Frontiers in bioengineering and biotechnology,* 11, 1115254. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1115254

Khan, F., Singh, K., & Friedman, M. T. (2020). Kunstigt blod: Bloderstatningers historie og nuværende perspektiver. *Discoveries (Craiova, Romagna),* 8(1), e104. https://doi.org/10.15190/d.2020.1

Kim, H. W., & Greenburg, A. G. (2004). Kunstige iltbærere som erstatning for røde blodlegemer: en udvalgt gennemgang og nuværende status. *Artificial organs,* 28(9), 813–828. https://doi.org/ 10.1111/j.1525-1594.2004.07345.x

Kozÿowska, K., Wojta-Kempa, M. (2011). Viden og holdninger vedrørende bloddonation blandt studerende i Wroclaw. *Sygepleje og folkesundhed,* 1(2), 121-128.

Kresie L. (2001). Kunstigt blod: en opdatering om nuværende erstatninger for røde blodlegemer og blodplader. *Proceedings (Baylor University. Medical Center),* 14(2), 158–161. https://doi.org/10.1080/08998280.2001. 11927754

Lane, T. A. (1995). Perfluorkemikaliebaserede kunstige iltbærende røde blodlegemerstatninger. *Transfusionsvidenskab,* 16(1), 19–31. https://doi.org/10.1016/0955-3886(94)00067-t

Lang, M. E., Korecky, B., Anderson, P. J., & Biro, G. P. (1990). Stromafri hæmoglobinopløsninger fremstillet ved krystallisation og ultrafiltreringsmetoder; sammenligning af sammensætning og koronar vasokonstriktorstyrke. *Advances in experimental medicine and biology,* 277, 225–236. https:// doi.org/10.1007/978-1-4684-8181-5_28

Lantieri, L., Cholley, B., Lemogne, C., Guillemain, R., Ortonne, N., Grimbert, P., Thervet, E., & Lellouch, A. G. (2020). Første menneskelige ansigtsretransplantation: 30 måneders opfølgning. *Lancet (London, England),* 396(10264), 1758–1765. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32438-7

Latson, G. W. (2019). Perftoran (Vidaphor) - Introduktion til vestlig medicin. *Shock (Augusta, Ga.),* 52(1S Suppl. 1), 65–69. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001063

Le Gall, T., Polard, V., Rousselot, M., Lotte, A., Raouane, M., Lehn, P., Opolon, P., Leize, E., Deutsch, E., Zal, F., & Montier, T. (2014). *In vivo* biodistribution og iltningspotentiale for en ny generation af iltbærere. *Journal of biotechnology,* 187, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.07.008

Machine Translated by Google



Le Meur, Y., Badet, L., Essig, M., Thierry, A., Büchler, M., Drouin, S., Deruelle, C., Morelon, E., Pesteil, F., Delpech, P. O., Boutin, J. M., Renard, F., & Barrou, B. (2020). Første anvendelse i mennesker af en marin iltbærer (M101) til organbevarelse: En sikkerheds- og proof-of-principle-undersøgelse. *American journal of transplantation: officiel journal for American Society of Transplantation og American Society of Transplant Surgeons,* 20(6), 1729–1738. https://doi.org/10.1111/ajt.15798

Lemaire, F., Sigrist, S., Delpy, E., Cherfan, J., Peronet, C., Zal, F., Bouzakri, K., Pinget, M., & Maillard, E. (2019). Gavnlige virkninger af den nye marine iltbærer M101 under kold konservering af rotte- og menneskebugspytkirtel. *Journal of cellular and molecular medicine,* 23(12), 8025–8034. https://doi.org/10.1111/jcmm.14666

Li, S., Nickels, J., & Palmer, A. F. (2005). Liposomindkapslede aktin-hæmoglobin (LEAcHb) kunstige bloderstatninger. *Biomaterials,* 26(17), 3759–3769. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.09.015

Lowe K. C. (1999). Perfluorerede bloderstatninger og kunstige iltbærere. *Blood reviews,* 13(3), 171–184. https://doi.org/10.1054/blre.1999.0113

Lowe, K. C. (2006). Bloderstatninger: fra kemi til klinik. *Journal of Materials Chemistry,* 16(43), 4189–4196.

Lupon, E., Lellouch, A. G., Zal, F., Cetrulo, C. L., Jr., & Lantieri, L. A. (2021). Bekæmpelse af hypoxæmi hos COVID-19-patienter med en naturlig iltbærer, HEMO2Life® (M101). Medicinske hypoteser, 146, 110421. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110421

Macciò, A., & Madeddu, C. (2012). Behandling af inflammationsanæmi hos ældre. *Anæmi,* 2012, 563251. https://doi.org/10.1155/2012/563251

Makowicz, D., Dziubaszewska, R., Lisowicz, K., & Makowicz, N. (2022). Bloddonorers mening om regelmæssig bloddonation. *Journal of Transfusion Medicine,* 15(2), 141-149

Mallet, V., Dutheil, D., Polard, V., Rousselot, M., Leize, E., Hauet, T., Goujon, J. M., & Zal, F. (2014). Dosisbestemt undersøgelse af den naturlige ilttransportør HEMO2 Lifes ydeevne i organbevaring. *Artificial organs,* 38(8), 691–701. https://doi.org/10.1111/aor.12307

Mer, M., Hodgson, E., Wallis, L., Jacobson, B., Levien, L., Snyman, J., Sussman, M. J., James, M., van Gelder, A., Allgaier, R., & Jahr, J. S. (2016). Hæmoglobin glutamer-250 (kvæg) i Sydafrika: konsensusretningslinjer for brug fra klinikere, der har behandlet patienter. *Transfusion,* 56(10), 2631–2636. https://doi.org/10.1111/trf.13726

Mohandas, N., & Gallagher, P. G. (2008). Røde cellemembraner: fortid, nutid og fremtid. *Blood,* 112(10), 3939–3948. https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166

Moon-Massat, P., Mullah, S. H., Abutarboush, R., Saha, B. K., Pappas, G., Haque, A., Auker, C., McCarron, R. M., Arnaud, F., & Scultetus, A. (2017). Cerebral vasoaktivitet og iltning med iltbærer M101 hos rotter. *Journal of neurotrauma,* 34(19), 2812–2822. https://doi.org/10.1089/neu.2015.3908

Moradi, S., Jahanian-Najafabadi, A., & Roudkenar, M. H. (2016). Kunstige bloderstatninger: Første skridt på den lange vej til klinisk nytte. Klinisk medicinindsigt. *Blodsygdomme,* 9, 33–41. https://doi.org/10.4137/CMBD.S38461

Machine Translated by Google



Mushlin, P. S., Boucek, R. J., Jr., Parrish, M. D., Graham, T. P., Jr., & Olson, R. D. (1985). Gavnlige virkninger af perfluorkemisk kunstigt blod på hjertefunktionen efter koronar okklusion. *Life sciences,* 36(22), 2093–2102. https://doi.org/10.1016/0024-3205(85)90305-4

Nelson, D., Azari, M., Brown, R., Burhop, K., Bush, S., Catarello, J., Chuang, H., Downing, C., Estep, T., & Loewen, A. (1992). Fremstilling og karakterisering af diaspirin-tværbundne hæmoglobinopløsninger til prækliniske studier. *Biomaterialer, kunstige celler og immobiliseringsbioteknologi: officielt tidsskrift for International Society for Artificial Cells and Immobilization Biotechnology,* 20(2-4), 423–427. https://doi.org/10.3109/10731199209119662

Niechwiadowicz-Czapka T., Klimczyk A. *Blodbehandling.* PZWL Medical Publishing House, Warszawa, 2011, s. 81-96

Nishimura, N., Nitsuno, T., Naito, R. (1981). Kliniske studier af en perfluorkemisk erstatning for fuldblod. *Critical Care Medicine,* 9(3), 168

Osaro, E., & Charles, A. T. (2011). Udfordringerne ved at opfylde blodtransfusionskravene i Afrika syd for Sahara: behovet for udvikling af alternativer til allogent blod. *Journal of blood medicine,* 2, 7–21. https://doi.org/10.2147/JBM.S17194

Patton, J. N., & Palmer, A. F. (2005). Fotopolymerisering af nanoskala hydrogelpartikler indkapslet i bovint hæmoglobin i liposomale reaktorer til brug som kunstig bloderstatning. *Biomakromolekyler,* 6(1), 414–424. https://doi.org/10.1021/bm049432i

Pidcoke, H. F., Delacruz, W., Herzig, M. C., Schaffer, B. S., Leazer, S. T., Fedyk, C. G., Montogomery, R. K., Prat, N. J., Parida, B. K., Aden, J. K., Scherer, M. R., Reddick, R. L., Shade, R. E., & Cap, A. P. (2022). Perfluorcarboner forårsager trombocytopeni, ændringer i erytrocytternes morfologi og død i en bavianmodel af systemisk inflammation. *PloS one,* 17(12), e0279694. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279694

Prempeh, A. B. A., & Cheng, D. C. H. (2022). O-raffinose krydsbundet humant hæmoglobin (Hemolink): Historie, kliniske forsøg og erfaringer. I: Liu H., Kaye AD, Jahr JS, redaktører. *Bloderstatninger og iltbioterapeutik.* Springer; Cham, Schweiz: 2022. s. 305–312

Priavalle, C., & De Angelo, J. (2022). Hemoximer: Historie, farmakologi, prækliniske studier, kliniske forsøg og erfaringer. I: Liu H., Kaye AD, Jahr JS, redaktører. *Bloderstatninger og iltbioterapeutik.* Springer

Rameez, S., Alosta, H., & Palmer, A. F. (2008). Biokompatibelt og bionedbrydeligt polymersomindkapslet hæmoglobin: en potentiel iltbærer. *Bioconjugate chemistry,* 19(5), 1025–1032. https://doi.org/10.1021/bc700465v

Rhodes CE, Denault D, Varacallo M. Fysiologi, ilttransport. [Opdateret 14. november 2022]. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2024. Tilgængelig fra: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538336/

Riess, J. G. (2005). Forståelse af de grundlæggende principper for perfluorcarboner og perfluorcarbonemulsioner, der er relevante for *in vivo* ilttilførsel. *Kunstige celler, bloderstatninger og immobiliseringsbioteknologi,* 33(1), 47–63. https://doi.org/10.1081/bio-200046659

Riess, J. G. (2006). Perfluorcarbon-baseret ilttilførsel. *Kunstige celler, bloderstatninger og immobiliseringsbioteknologi,* 34(6), 567–580. https://doi.org/10.1080/10731190600973824

Machine Translated by Google



Romito, B., Romito, J., & Abuchowski, A. (2022). Bloderstatninger og iltbioterapeutika.
Springer; Cham, Schweiz: 2022. Sanguinate: Historie og klinisk evaluering af multimodale HBOC'er; s. 335–343

Rousselot, M., Delpy, E., Drieu La Rochelle, C., Lagente, V., Pirow, R., Rees, J.F., Hagege, A., Le Guen, D., Hourdez, S., & Zal, F. (2006). *Arenicola marina* ekstracellulært hæmoglobin: en ny lovende bloderstatning. *Bioteknologisk tidsskrift,* 1(3), 333-345. https://doi.org/10.1002/biot.200500049

Sakai, H., Horinouchi, H., Tomiyama, K., Ikeda, E., Takeoka, S., Kobayashi, K., & Tsuchida, E. (2001). Hæmoglobinvesikler som iltbærere: indflydelse på fagocytisk aktivitet og histopatologiske ændringer i det retikuloendoteliale system. *The American journal of pathology,* 159(3), 1079–1088. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61783-X

Sakai, H., Kobayashi, N., Kure, T., Azuma, H. (2022). Potentiel klinisk anvendelse af hæmoglobinvesikler som kunstig iltbærer og kuliltebærer. I: Liu H., Kaye AD, Jahr JS, redaktører. *Bloderstatninger og iltbioterapeutik.* Springer

Sakai, H., Sou, K., & Tsuchida, E. (2009). Hæmoglobinvesikler som en kunstig iltbærer. *Methods in enzymology,* 465, 363–384. https://doi.org/10.1016/S0076-6879(09)65019-9.

Sarkar S. (2008). Kunstigt blod. *Indian journal of critical care medicine: fagfællebedømt, officiel publikation fra Indian Society of Critical Care Medicine,* 12(3), 140–144. https://doi.org/10.4103/ 0972-5229.43685

Scott, R. W., Wilson, O. M., & Crooks, R. M. (2005). Syntese, karakterisering og anvendelser af dendrimerindkapslede nanopartikler. *The Journal of Physical Chemistry.* B, 109(2), 692–704. https://doi.org/10.1021/jp0469665

Seifried, E., & Mueller, M. M. (2011). Transfusionsmedicinens nutid og fremtid. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue,* 9(4), 371–376. https://doi.org/10.2450/2011.0097-10

Sen Gupta A. (2019). Hæmoglobinbaserede iltbærere: Aktuelt state-of-the-art og nye molekyler. *Shock (Augusta, Ga.),* 52(1S Suppl. 1), 70–83. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001009

Sharma, A., Arora, S., Grewal, P., Dhillon, V., Kumar, V. (2011). Nylige innovationer inden for levering af kunstig bloderstatning: en gennemgang. *International Journal of Applied Pharmaceutics,* 3(2), 1–5

Sharma, S., Sharma, P., & Tyler, L. N. (2011). Transfusion af blod og blodprodukter: indikationer og komplikationer. *American family physician,* 83(6), 719–724.

Sheng, Y., Yuan, Y., Liu, C., Tao, X., Shan, X., & Xu, F. (2009). *In vitro* -makrofagotoptagelse og *in vivo* -biodistribution af PLA-PEG-nanopartikler fyldt med hæmoglobin som bloderstatninger: effekt af PEG-indhold. *Journal of materials science. Materials in medicine,* 20(9), 1881–1891. https://doi.org/ 10.1007/s10856-009-3746-9

Shi, Q., Huang, Y., Chen, X., Wu, M., Sun, J., & Jing, X. (2009). Hæmoglobinkonjugerede miceller baseret på triblok-bionedbrydelige polymerer som kunstige iltbærere. *Biomaterials,* 30(28), 5077–5085. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.05.082

Simoni, J., Simoni, G., & Moeller, J. F. (2009). Hæmoglobins intrinsiske toksicitet: hvordan man modvirker den. *Kunstige organer,* 33(2), 100–109. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2008.00693.x

Machine Translated by Google



Sloan, E.P., Koenigsberg, M., Gens, D., Cipolle, M., Runge, J., Mallory, M.N., & Rodman, G., Jr (1999). Diaspirin-tværbundet hæmoglobin (DCLHb) i behandlingen af alvorligt traumatisk hæmoragisk shock: et randomiseret, kontrolleret effektforsøg. *JAMA,* 282(19), 1857–1864. https://doi.org/ 10.1001/jama.282.19.1857

Smani Y. (2008). Hemospan: en hæmoglobinbaseret iltbærer til potentiel anvendelse som bloderstatning og til potentiel behandling af kritisk lemmeriskæmi. *Aktuel opinion inden for forsøgslægemidler (London, England: 2000),* 9(9), 1009–1019

Sou, K., Klipper, R., Goins, B., Tsuchida, E., & Phillips, W. T. (2005). Cirkulationskinetik og organfordeling af Hb-vesikler udviklet som erstatning for røde blodlegemer. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 312(2), 702–709. https://doi.org/10.1124/jpet.104.074534

Sprung, J., Kindscher, J. D., Wahr, J. A., Levy, J. H., Monk, T. G., Moritz, M. W., & O'Hara, P. J. (2002). Brugen af bovint hæmoglobin glutamer-250 (Hemopure) hos kirurgiske patienter: resultater af et multicenter, randomiseret, enkeltblindet forsøg. *Anesthesia and analgesia,* 94(4). https://doi.org/10.1097/ 00000539-200204000-00006

Stowell C. (2008). Bloderstatninger: tid til en dyb indånding. *Transfusion,* 48(4), 574–575. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01675.x

Tam, S. C., Blumenstein, J., & Wong, J. T. (1976). Opløseligt dextran-hæmoglobinkompleks som en potentiel bloderstatning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 73(6), 2128–2131. https://doi.org/10.1073/pnas.73.6.2128

Tam, S. C., Blumenstein, J., & Wong, J. T. (1978). Bloduddskiftning hos hunde med dextran-hæmoglobin. Canadisk tidsskrift for biokemi, 56(10), 981–984. https://doi.org/10.1139/o78-153

Tao, Z., & Ghoroghchian, P. P. (2014). Mikropartikel-, nanopartikel- og stamcellebaserede iltbærere som avancerede bloderstatninger. *Trends in biotechnology,* 32(9), 466–473. https://doi.org/ 10.1016/j.tibtech.2014.05.001

Tappenden J. (2007). Kunstige bloderstatninger. *Journal of the Royal Army Medical Corps,* 153(1), 3–9. https://doi.org/10.1136/jramc-153-01-02

Thomas, T. G. (1878). Intravenøs injektion af mælk som erstatning for blodtransfusion. *New York State Journal of Medicine,* 47, 449-465

Thomson, A., Farmer, S., Hofmann, A., Isbister, J., & Shander, A. (2009). Patientblodhåndtering – Et nyt paradigme for transfusionsmedicin? *ISBT videnskabsserie,* 4(n2), 423–435. https://doi.org/10.1111/j.1751-2824.2009.01251.x

Thuillier, R., Dutheil, D., Trieu, M. T., Mallet, V., Allain, G., Rousselot, M., Denizot, M., Goujon, J. M., Zal, F., & Hauet, T. (2011). Tilskud med en ny terapeutisk iltbærer reducerer kronisk fibrose og organdysfunktion i forbindelse med statisk konservering af nyrer. *American journal of transplantation: officiel journal for American Society of Transplantation og American Society of Transplant Surgeons,* 11(9), 1845–1860. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03614.x

Tsai, A. G., Intaglietta, M., Sakai, H., Delpy, E., La Rochelle, C. D., Rousselot, M., & Zal, F. (2012). Mikrocirkulations- og NO-CO-studier af et naturligt ekstracellulært hæmoglobin udviklet til en iltterapeutisk bærer. *Current drug discovery technologies,* 9(3), 166–172. https://doi.org/ 10.2174/157016312802650814

Machine Translated by Google



Tsai, C. H., Fang, T. Y., Ho, N. T., & Ho, C. (2000). Nyt rekombinant hæmoglobin, rHb (beta N108Q), med lav ilt-affinitet, høj kooperativitet og stabilitet mod autooxidation. *Biochemistry,* 39(45), 13719–13729. https://doi.org/10.1021/bi001116a

Twyman, L. J., & Ge, Y. (2006). Porphyrin-kernede hyperforgrenede polymerer som hæmproteinmodeller. *Kemisk kommunikation (Cambridge, England),* ( 15), 1658–1660. https://doi.org/10.1039/b600831n

Twyman, L. J., Ellis, A., & Gittins, P. J. (2012). Pyridinindkapslede hyperforgrenede polymerer som mimetiske modeller af hæmholdige proteiner, der også giver interessante og usædvanlige porphyrin-ligand-geometrier. *Chemical communications (Cambridge, England),* 48(1), 154–156. https://doi.org/10.1039/c1cc14396d

Usuba, A., Motoki, R., Ogata, Y., Suzuki, K., & Kamitani, T. (1995). Effekt og sikkerhed af liposomindkapslede hæmoglobin-neo-røde blodlegemer (NRC'er) som perfusat til total kardiopulmonal bypass. *Kunstige celler, bloderstatninger og immobiliseringsbioteknologi,* 23(3), 337–346. https://doi.org/ 10.3109/10731199509117950

Varnado, C.L., Mollan, T.L., Birukou, I., Smith, B.J., Henderson, D.P., & Olson, J.S. (2013). Udvikling af rekombinante hæmoglobinbaserede iltbærere. *Antioxidanter og redoxsignalering,* 18(17), 2314–2328. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4917

Vincent, J. L., Privalle, C. T., Singer, M., Lorente, J. A., Boehm, E., Meier-Hellmann, A., Darius, H., Ferrer, R., Sirvent, J. M., Marx, G., & DeAngelo, J. (2015). Multicenter, randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie af pyridoxaleret hæmoglobinpolyoxyethylen ved distributivt shock (PHOENIX). *Critical care medicine,* 43(1), 57–64. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000554

Waeterschoot, J., Gosselé, W., Lemež, Š., & Casadevall I Solvas, X. (2024). Kunstige celler til *in vivo* Biomedicinske anvendelser gennem biomimetik af røde blodlegemer. *Nature communications,* 15(1), 2504. https://doi.org/10.1038/s41467-024-46732-8

Warszawa-baseret projekt om udvikling af kunstigt blod kan levere innovation på globalt plan. https://ec.europa.eu/regional_policy/en/projects/Poland/warsaw-based-project-to-develop-artificial-blood-could-deliver-innovation-on-a-global-scale

Waters, J. H., Lim, J. C., Blanckenberg, J. M., & Jahr, J. S. (2022). Bloderstatninger og iltbioterapeutika. Springer; Cham, Schweiz: 2022. HBOC-201: Historie, kliniske forsøg og vejen frem; s. 353–360

Winslow, R. M. (1995). Bloderstatninger – et bevægeligt mål. *Nature medicine,* 1(11), 1212–1215. https://doi.org/10.1038/nm1195-1212

Winslow, R. M. (2002). Bloderstatninger. *Aktuel opinion inden for hæmatologi,* 9(2), 146–151. https://doi.org/10.1097/00062752-200203000-00011

Winslow, R. M. (1992). Resultaterne af 62 store mængder hæmoglobininfusioner hos mennesker. Hæmoglobinbaserede røde celleerstatninger. Johns Hopkins University Press.

Winslow R. M. (2006a). ÿÿ-tværbundet hæmoglobin. I: Winslow RM, redaktør. *Bloderstatninger.* Akademisk presse

Winslow, R. M. (2006b). Modifikation af hæmoglobin. I: Winslow RM, redaktør. *Bloderstatninger.* Akademisk presse

Machine Translated by Google



Wollocko, H., Wollocko, J., Jahr, J. S., & Steier, K. (2022). OxyVita: Historie, studier og fremtid. I: Liu H., Kaye AD, Jahr JS, redaktører. *Bloderstatninger og iltbioterapeutika.* Springer

Xu, F., Yuan, Y., Shan, X., Liu, C., Tao, X., Sheng, Y., & Zhou, H. (2009). Langcirkulation af hæmoglobinbelastede polymere nanopartikler som iltbærere med modulerede overfladeladninger. *International journal of pharmaceuticals,* 377(1-2), 199–206. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.05.015

Xu, Y., Zheng, Y., Fan, J. S., & Yang, D. (2006). En ny strategi til strukturbestemmelse af store proteiner i opløsning uden deuterering. *Nature methods,* 3(11), 931–937. https://doi.org/ 10.1038/nmeth938

Yu, B., Bloch, K. D., & Zapol, W. M. (2009). Hæmoglobinbaserede erstatninger for røde blodlegemer og nitrogenoxid. *Trends in cardiovascular medicin,* 19(3), 103–107. https://doi.org/10.1016/j.tcm. 2009. 06.004

Zal, F., Delpy, E., Jahr, J. S. (2022). M101, Hæmoglobin fra havet: Historie og terapeutiske perspektiver. I: Liu H., Kaye AD, Jahr JS, redaktører. *Bloderstatninger og iltbioterapeutik.* Springer

Zhang, X., Lin, Y., Xin, J., Zhang, Y., Yang, K., Luo, Y., & Wang, B. (2024). Røde blodlegemer i biologi og translationel medicin: naturligt vehikel inspirerer nye biomedicinske anvendelser. *Theranostics,* 14(1), 220–248. https://doi.org/10.7150/thno.87425

Zhu, K., Wang, L., Xiao, Y., Zhang, X., You, G., Chen, Y., Wang, Q., Zhao, L., Zhou, H., & Chen, G. (2024). Nanomaterialerelaterede hæmoglobinbaserede iltbærere, med vægt på liposomer og nanokapsler, til biomedicinske anvendelser: nuværende status og fremtidsperspektiver. *Journal of nanobiotechnology,* 22(1), 336. https://doi.org/10.1186/s12951-024-02606-1

**Malgogata Graduk, Galina Tkachenko, Natalya Kurgaluk**

**ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ**

**ANOTACIJA**

**ÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ:** ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ anvendelse af potensnøgler og vedligeholdelsestips. Problemet er manglen på donormidler i bankerne og deres vækst. ÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ. ÿ ÿÿ'ÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ effektive elskere af køer, hvordan de kunne styre deres funktioner ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ information om organisationen og ændringerne i traditionerne donorer. ÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ, ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ nanoteknologi. ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ syntetiske erytrocytter.

**ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ.** ÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ omfattende information ÿnformaÿÿÿ ÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ, ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿ ÿÿ PubMed, Scopus, Web of Science og Google Scholar. Jeg har læst mere om videnskabelig forskning, jeg har læst om det. ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ. ÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ erythrocites, ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ, com. geoglobe, ikke-rekombinant), syntetiske mikrochastiner, ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ eritrocytter, ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ. ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, hvordan man lærer information om sikkerhed, effektivitet og mulig ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ.

**Videnskabelig nyhed.** ÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ, ÿÿÿ'ÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ. ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿ ÿÿ effektive låse ÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ'ÿ, ÿÿÿÿÿ bodybuilding, ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ effekter. ÿÿÿÿ ÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿ for at tage sig af sådanne medicinske produkter til patienter. ÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ og teknologisk udvikling, hvordan de kan implementeres ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ. ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ hjerne, ÿÿÿÿÿÿÿ brugt nanoteknologi, bioteknologi og materialer til skabte og sikre køer.

Machine Translated by Google



**ÿÿÿÿÿÿÿÿ.** ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ nye medier, ÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ raffinering ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ. ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ (navigation, ÿ ÿÿÿÿÿÿÿ aftaler, ÿÿÿ ÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿ, ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ til donationskøer). For ikke at nævne de tekniske aspekter af bagage ÿÿÿÿÿÿÿ, bagato ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿ'ÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ikke længere stabil, ingen toksiske virkninger effektiv transport af plukkere. ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, Demonstration af perspektivegenskaber, ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ ÿÿÿ ÿÿ fra langt væk ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ. ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿ ÿÿ, ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ bezpeki, ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿ på virussygdomme. ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿ.

**ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ:** ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿÿ brugt, ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿÿ, ÿÿÿÿÿ ÿÿÿÿÿ på ÿÿÿÿÿÿ geoglobe

**Modtaget:** 11/02/2025. **Accepteret:** 02/03/2025. **Udgivet:** 03/04/2025.

## På denne måde:

Gradziuk M., Tkachenko H., Kurhaluk N. Udfordringer og muligheder ved at skabe kunstigt blod. *Biota. Menneske. Teknologi.* 2025. Nr. 1. S. 59-93.

## Citer denne artikel i APA-stil som:

Gradziuk, M., Tkachenko, H., & Kurhaluk, N. (2025). Udfordringer og muligheder inden for kunstigt blod. *Biot. Human. Technology, 1,* s. 59-93. (på polsk)

## Information om forfatterne:

**Gradziuk M.** *[på ukrainsk:* **ÿÿÿÿÿÿ ÿ.]** 1, kandidatstuderende, e-mail: gosiagra@op.pl
*ORCID: 0009-0008-7064-5214*

Institut for Biologi, Pomeranske Universitet i Sÿupsk
Arciszewski Street 22B, Sÿupsk, 76-200, Polen

**Tkachenko H.** *[på ukrainsk:* **ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ.]** 1, Dr. af Biol. Sc., Prof., e-mail: halina.tkaczenko@upsl.edu.pl
*ORCID:* 0000-0003-3951-9005 *Scopus-forfatter-ID:* 16032082200

Zoologisk Institut, Institut for Biologi, Pomeranske Universitet i Sÿupsk, Arciszewskiego-gade 22B, Sÿupsk, 76-200, Polen

**Kurhaluk N.** *[på ukrainsk:* **ÿÿÿÿÿÿÿÿ ÿ.]** 5, dr. i biologisk forskning, professor, e-mail: natalia.kurhaluk@upsl.edu.pl
*ORCID:* 0000-0002-4669-1092 *Scopus-forfatter-ID:* 55520986600

Institut for Dyrefysiologi, Institut for Biologi, Pomeranian Universitet i Sÿupsk, Arciszewskiego-gade 22B, Sÿupsk, 76-200, Polen

1 Studiedesign, dataindsamling, manuskriptforberedelse.

2 Studiedesign, dataindsamling, manuskriptforberedelse, kapitalindsamling.

3 Studiedesign, dataindsamling, manuskriptforberedelse, kapitalindsamling.